

ALLEGATO E AL VERBALE N. 3
GIUDIZI INDIVIDUALI E COLLEGIALI SU TITOLI E PUBBLICAZIONI

TITOLI E PUBBLICAZIONI VALUTABILI

PROCEDURA SELETTIVA DI CHIAMATA PER N. UN POSTO DI RICERCATORE A TEMPO DETERMINATO DI TIPOLOGIA B PER IL SETTORE CONCORSUALE 06/D4 - SETTORE SCIENTIFICO-DISCIPLINARE MED12 - PRESSO IL DIPARTIMENTO DI SCIENZE E BIOTECNOLOGIE MEDICO-CHIRURGICHE - POLO PONTINO DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA" BANDITA CON D.R. N. D.R. n. 2267/2021 del 09.08.2021

L'anno 2022, il giorno 21 del mese di gennaio in Roma si è riunita nei locali del Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione la Commissione giudicatrice della procedura selettiva di chiamata per n. 1 posto di Ricercatore a tempo determinato di tipologia B per il Settore concorsuale 06/D4 Settore scientifico-disciplinare MED12 - presso il Dipartimento di Scienze e Biotecnologie medico-chirurgiche - Polo Pontino dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", nominata con D.R. n. 2987/2021 del 16.11.2021 e composta da:

- Prof. Oliviero Riggio – professore ordinario presso il Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione dell'Università degli Studi di Roma Sapienza (Presidente);
- Prof. Pietro Invernizzi – professore ordinario presso il Dipartimento di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano Bicocca (componente);
- Prof. Rachele Ciccocioppo – professore associato presso il Dipartimento di Medicina dell'Università degli Studi di Verona (segretario)

I professori Invernizzi e Ciccocioppo componenti della Commissione sono collegati per via telematica (<https://meet.google.com/rog-iegp-fhp>).

La Commissione inizia i propri lavori alle ore 12.45 e procede ad elaborare la valutazione individuale e collegiale dei titoli e delle pubblicazioni dei candidati.

CANDIDATO: Maria Consiglia Bragazzi

Prof Pietro Invernizzi Componente della Commissione

La dott.ssa Maria Consiglia Bragazzi ha conseguito:

- La specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva con votazione finale di 70/70 e lode discutendo una tesi su: "Colangiocarcinoma: fattori di rischio e patogenesi".
- Il Dottorato di ricerca in Fisiopatologia Chirurgica ed Epatogastroenterologia riportando un giudizio finale di ottimo, con un progetto su "Cancer stem cells e colangiocarcinoma".
- L'Abilitazione scientifica nazionale 2018-2020 come Professore Associato Fascia II, settore concorsuale 06/D4, Malattie Cutanee, Malattie Infettive e Malattie dell'Apparato Digerente, SSD MED/12 superando 3/3 soglie a giudizio unanime della Commissione.

La dott.ssa Maria Consiglia Bragazzi ha svolto la seguente attività didattica:

- attività didattica integrativa per i corsi integrati di: Patologia Integrata III, Metodologia Medico Scientifica Integrata, modulo di Gastroenterologia (SSD: MED/12) Corso di afferente al corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia "E" dal 2012 al 2020;
- Affidamento dell'insegnamento di Gastroenterologia nel corso integrato di Metodologia Medico Scientifica Clinica e di Patologia Integrata III afferente al Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia "E" dal 2020 al 2021;

- Affidamento dell'insegnamento di Gastroenterologia nel corso integrato di Metodologia Medico Scientifica Clinica afferente al Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia "E" per l'anno 2021-2022;

- Attività di tutoraggio in qualità di dirigente medico del SSN, per gli assistenti in formazione della scuola di Malattie dell'Apparato Digerente della Sapienza di Roma presso il Polo Pontino dal 2018 a tutt'oggi.

Attività scientifica

L'attività scientifica della dottoressa Bragazzi, coerente con i criteri di valutazione del presente concorso, ha riguardato principalmente le malattie del fegato e delle vie biliari e, in particolare, le malattie colestatiche ad eziologia autoimmune ed i tumori primitivi del fegato con particolare attenzione al colangiocarcinoma utilizzando sia metodiche cliniche che di laboratorio. In breve, i filoni di ricerca portati avanti dalla candidata vertono su:

1) epidemiologia e fattori di rischio del colangiocarcinoma;

2) patogenesi del colangiocarcinoma con particolare riguardo al ruolo esercitato dai fattori di crescita sull'angiogenesi della neoplasia e alla risposta del tumore al blocco di tali fattori. A tal fine, ha isolato le cellule staminali tumorali (CSC) sia *in vitro* che *in vivo* da campioni di colangiocarcinoma umano prelevato da pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Inoltre, la candidata ha utilizzato modelli sperimentali per la riproduzione del tumore *in vivo* in topi murini, attraverso l'iniezione di CSC al fine di analizzarne, con un approccio statistico avanzato, i correlati clinico-patologico-prognostici dei biomarcatori ed il loro potenziale tumorigenico.

3) strategie diagnostico-terapeutiche del colangiocarcinoma umano attraverso la risposta delle colture cellulari sia *in vivo* che *in vitro* a diversi farmaci tra i quali chemioterapici, metformina ed agonisti dell'FXR. A tal scopo, ha portato avanti la determinazione della concentrazione di fattori di crescita nella bile e nel siero dei pazienti al fine di valutarne l'utilità diagnostica nella diagnosi differenziale tra patologie biliari benigne e maligne.

4) patogenesi e strategie diagnostico-terapeutiche delle malattie colestatiche autoimmuni (colangite sclerosante primitiva e colangite biliare primitiva) attraverso una collaborazione con gruppi nazionali.

5) la dottoressa Bragazzi ha collaborato anche come sub-investigatore a due studi nazionali, di cui uno in doppio cieco sulla malattia da reflusso gastroesofageo non erosiva e uno sull'opportunità di una diversa gestione dei pazienti immigrati, dispeptici, H. Pylori positivi, rispetto a quelli italiani aventi le stesse caratteristiche.

La candidata è stata insignita del premio di ricerca della Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), per la conduzione del progetto "*Isolamento e caratterizzazione delle cellule staminali tumorali del Colangiocarcinoma Intra ed Extra epatico*" del quale è stata la principale investigatrice nel 2012;

Ha inoltre partecipato ai seguenti progetti di ricerca: "Sollievo dal bruciore e dal dolore epigastrico comparando Neobianacid con Omeprazolo; studio randomizzato in doppio cieco, con doppio placebo controllato, verso prodotti di riferimento a gruppi paralleli di non inferiorità", dal 2018 al 2021; "Indagine conoscitiva sul Colangiocarcinoma in Italia" a cura della commissione Colangiocarcinoma dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF).

La dott.ssa Bragazzi ha anche partecipato al comitato organizzatore dei seguenti congressi:

- Monotematica AISF “Le patologie delle vie biliari intra-epatiche ed extra-epatiche” nel 2010;
- “Biennial Congress of the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma” (ENS-CCA) nel 2018;

e contribuito alla stesura dei seguenti volumi e documenti di consenso:

- 1) “HEP A TOBILIARY AUTOIMMUNE DISEASE; EARL Y DIAGNOSI AND NEW THERAPIES”. **Bragazzi M.C.**, Ridola L., Alvaro D. Contributo in IJPC 2019
- 2) Capitolo “EPATITI E COLANGITI AUTOIMMUNI”. Ridola L., **Bragazzi M.C.**, Alvaro D. Contributo in Volume “La terapia delle malattie dell’apparto digerente.” AIGO 20 Nov 2019
- 3) Chapter “NEW INSIGHTS INTO EPIDEMIOLOGY OF CHOLANGIOCARCINOMA”. Cardinale V., **Bragazzi M.C.**, Alvaro D. Contributo in Volume in Giovanni Brandi e Giorgio Ercolani. Cholangiocarcinoma p 19-38, NEW YORK: Nova Science Publishers, Inc, ISBN: 978-1-63482-188-9 Anno 2015
- 4) Stesura del documento “IL COLANGIOCARCINOMA” a cura della commissione “COLANGIOCARCINOMA” dell’Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) Maggio 2009. Alvaro D., Macarri G., Mancino M.G., Marzioni M., **Bragazzi M.C.**, Onori P., Ginanni Corradini S., Invernizzi P., Franchitto A., Attili A.F., Gaudio E, Benedetti A.

Nell’ambito della sua attività scientifica la dott.ssa Bragazzi ha partecipato ad attività congressuali presentando n°13 comunicazioni orali a convegni nazionali e n°6 poster a convegni nazionali (AISF) e Internazionali (AASLD e EASL).

Attività assistenziale

La Dottoressa Bragazzi esercita ininterrottamente, dal 23 Luglio 2018, la funzione di dirigente medico di Primo Livello presso la UOC di Gastroenterologia universitaria del Polo Pontino della Sapienza, Ospedale SM Goretti. Nell’ambito di tale attività assistenziale ha svolto:

- 1) attività **di caporeparto** con responsabilità diretta di gestione di pazienti complessi affetti sia patologie epatologiche (pazienti con epatite acuta moderato-severa o epatopatia evoluta in cirrosi epatica in corso di stadiazione o in fase di scompenso, gestione dell’ipertensione portale e/o del sanguinamento da varici esofago-gastriche mediante eventuale legatura endoscopica o posizionamento di TIPS, BRTO o PARTO, pazienti con neoplasie primitive del fegato trattati mediante procedure locoregionali quali TACE, TARE, RFTA, SIRT o terapia sistemica anti-angiogenica o avviati o sottoposti a trapianto di fegato) che gastroenterologiche (malattie infiammatorie croniche intestinali moderato-severe all’esordio o riacutizzate, emorragie digestive superiori ed inferiori, pancreatiti acute, patologie neoplastiche del pancreas e del tubo digerente) e **servizio di guardia interdivisionale**.
- 2) attività di **consulenza specialistica gastroenterologica ed epatologica** per il DEA, per il reparto di degenza dell’Ospedale Santa Maria Goretti e della ASL di Latina;
- 3) attività **ambulatoriale** gastroenterologica ed epatologica occupandosi principalmente di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali presso la UOC alla quale appartiene e che è centro prescrittore di farmaci biologici per queste patologie, di pazienti affetti da epatopatie ad impronta colestatica prevalentemente ad eziologia autoimmune (Colangite biliare primitiva, Colangite Sclerosante Primitiva, Epatite Autoimmune o sindromi da “overlap”) e tumori primitivi del fegato e della **diagnosi e gestione di pazienti affetti da malattia celiaca** operando in un presidio di rete regionale.
- 4) attività **di day hospital** per le cure e la gestione dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali in terapia biologica.

Pubblicazioni presentate ai fini della valutazione

1) Titolo: “AN INTERNATIONAL GENOME-WIDE META-ANALYSIS OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: NOVEL RISK LOCI AND CANDIDATE DRUGS.” Cordell H.J., Fryett J. J., Ueno K., Darlay R., Aiba Y., Hitomi Y., Kawashima M., Nishida N., Khor S., Gervais O., Kawai Y., Nagasaki M., Tokunaga K., Tang R., Shi Y., Li Z., Juran B.D., Atkinson E. J., Gerussi A., Carbone M., Asselta R., Cheung A., De Andrade M., Baras A., Horowitz J., Ferreira M. A. R., Sun D., E Jones D., Flack S., Spicer A., Mulcahy V.L., Byan J., Han Y., Sandford R. N., Lazaridis K.N., Amos C. I., Hirschfield G.M., Seldin M.F., Invernizzi P., Siminovitch. K. A., Ma X., Nakanuma M., Melle G.F., PBC Consortia, Canadian PBC Consortium, Chinese PBC Consortium, *Italian PBC Study Group*, Japan-PBC-GWAS Consortium, US PBC Consortium, UK-PBC Consortium. *J. Hepatol* 2021 Sep; 75(3):572-581. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.055. Epub 2021 May 23. **IF 25.083, Cit. 1**

Il Commissario si astiene dall’esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

2) Titolo: “METFORMIN EXERTS ANTI-CANCEROGENIC EFFECTS AND REVERSES EPITHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION TRAIT IN PRIMARY HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA CELLS.” Di Matteo S., Nevi L., Overi D., Landolina N., Faccioli J., Giulitti F., Napoletano C., Oddi A., Marziani A.M., Costantini D., De Rose A.M., Melandro F., *Bragazzi M.C.*, Grazi G., Berloco P.B., Giuliente F., Donato G., Moretta L., Carpino G., Cardinale V., Gaudio E., Alvaro D. *Scientific Reports*, 2021, 11(1), 2557. DOI: 10.1038/S41598-021-81172-0 **IF 4.379, Cit. 4**

Sintesi dello studio: lo scopo del presente studio è stato quello di valutare gli effetti della metformina su colture primarie di CCA intraepatico umano in termini di proliferazione cellulare, apoptosi, invasione e migrazione, transizione epitelio-mesenchimale, e tumorigenicità in vivo in xenotrapianti sottocutanei. I risultati indicano che il trattamento prolungato con Metformina è in grado di invertire tali processi e ciò potrebbe rappresentare il principale meccanismo del suo effetto antitumorale.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L’oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

3) “X CHROMOSOME CONTRIBUTION TO GENETIC ARCHITECTURE OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS.” Asselta R., Paraboschi E.M., Gerussi A., Cordell H.J., Mells G.F., Sandford R.N., Jones D.E., Nakamura M., Ueno K., Hitomi Y., Kawashima M., Nishida N., Tokunaga K., Nagasaki M., Tanaka A., Tang R., Li Z., Shi Y., Liu X., Xiong M., Hirschfield G., Siminovitch K.A., Canadian US PBC Consortium, *Italian PBC Genetics Study Group*, UK- PBC Consortium, Japan PBC-GWAS Consortium, Carbone M., Cardamone G., Duga S., Gershwin M.E., Seldin M.F., Invernizzi P. *Gastroenterology*, 2021 Jun, 160(7):2483-2495.e26. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.061. Epub 2021 Mar 4. **IF 22.682, Cit. 1**

Il Commissario si astiene dall’esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

4) Titolo: “DCLK1, A PUTATIVE NOVEL STEM CELL MARKER IN HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA.” Nevi L., Di Matteo S., Carpino G., Zizzari I., Safarikia S. Ambrosino V., Costantini D., Overi D., Giancotti A., Monti M., Bosco D., De Peppo V., Oddi A., De Rose A.M., Melandro F., *Bragazzi M.C.*, Faccioli J., Massironi S., Grazi G.L., Panici P.B., Berloco P.B.,

Giuliante F., Cardinale V., Invernizzi P., Caretti G., Gaudio E., Alvaro D. Hepatology 2021 Jan 73 (1): 144-159. Doi: 10.1002/hep.31571 PMID: 32978808 **IF 17.425 Cit.**

Il Commissario si astiene dall'esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

5) Titolo: "ITALIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ON CHOLANGIOCARCINOMA – PART I: CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND STAGING." Cholangiocarcinoma Working Group* (*Alvaro D., Hassan C., Cardinale V., Carpino G., Fabris L., Gringeri E., Granata V., Mutignani M., Morement H., Giuliante F., Guglielmi A., Ridola L., Marzioni M., Grazi G., Guido M., Di Giulio E., Tonini G., Pantano F., Venere R., **Bragazzi M.C.**, Biancanello F., Faccioli J., Giannetti A., Cintolo M., Di Giunta M., Gambato M., Lasagni A., Izzo F., Avallone A., Banales J., Rossi M., Catalano C., Laghi A., D'Amati G., Mancino M.G. Dig Liver Dis. 2020 Nov; 52(11):1282-1293. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.045. Epub 2020. PMID: 32893173 **IF 4.088, Cit. 7**

Sintesi dello studio: Il progressivo aumento dell'incidenza e della mortalità del colangiocarcinoma registrato a livello mondiale negli ultimi due decenni e la necessità di chiarire vari aspetti della gestione clinica, hanno spinto l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) a commissionare la stesura di linee guida dedicate. Queste linee guida sono state formulate in accordo con le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e sviluppate seguendo il metodo GRADE.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

6) Titolo: "ITALIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ON CHOLANGIOCARCINOMA – PART II: TREATMENT." Cholangiocarcinoma Working Group* (*D. Alvaro, C. Hassan, V. Cardinale, G. Carpino, L. Fabris, E. Gringeri, V. Granata, M. Mutignani, H. Morement, F. Giuliante, A. Guglielmi, L. Ridola, M. Marzioni, G. Grazi, M. Guido, E. Di Giulio, G. Tonini, F. Pantano, R. Venere, **M. C. Bragazzi**, F. Biancanello, J. Faccioli, A. Giannetti, M. Cintolo, M. Di Giunta, M. Gambato, A. Lasagni, F. Izzo, A. Avallone, J. Banales, M. Rossi, C. Catalano, A. Laghi, G. D'Amati, M. G. Mancino. Dig Liver Dis. 2020 52(12): 1430-1442. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.030 PMID: 32952071 **IF 4.088**

Sintesi dello studio: Attualmente, l'unico trattamento curativo per il colangiocarcinoma è la resezione chirurgica, sebbene questo trattamento sia possibile in meno del 40% dei pazienti. Per i pazienti non resecabili, sono in corso studi su trattamenti locoregionali e chemioradiologici e terapie mirate, soprattutto nella definizione dei criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a tali terapie.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

7) Titolo: "THE FXR AGONIST OBETHICOLIC ACID INHIBITS THE CANCEROGENIC POTENTIAL OF HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA". Di Matteo S., Nevi L., Costantini D., Overi D., Carpino G., Safarikia S., Giulitti F., Napoletano C., Manzi E., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Berloco P.B., Giuliante F., Grazi G., Giorgi A., Cardinale V., Adorini L., Gaudio E., Alvaro D. Plos One 2019 Jan 24; 14(1): 1-24 e0210077. Doi 10.1371 **IF 2.74, Cit. 17**

Sintesi dello studio: In questo studio è emerso che il recettore farnesoide X (FXR) è down-regolato nelle cellule di colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) e la sua attivazione da parte dell'ocaliva (OCA) si traduce in effetti anticancerogeni contro le cellule iCCA mucinose e miste, sia in vitro che in vivo. Gli effetti dell'OCA predominano nelle cellule iCCA miste, in linea con la minore aggressività e la maggiore espressione di FXR in questo sottotipo di CCA. Questi risultati, che mostrano la capacità dell'OCA mediata da FXR di inibire la colangiocarcinogenesi, rappresentano la base per testare l'OCA negli studi clinici su pazienti con CCA.

Nonostante lo studio sia molto interessante, è stato pubblicato su una rivista a basso fattore di impatto in cui la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

8) Titolo: "AN INTEGRATED TCGA PAN-CANCER CLINICAL DATA RESOURCE TO DRIVE HIGH-QUALITY SURVIVAL OUTCOME ANALYTICS." Liu J., Lichtenberg T., Hoadley K.A., Poisson L.M., Lazar A.J., Cherniack A.D., Kovatich A.J., Benz C.C., Levine D.A., Lee A.V., Omberg L., Wolf D.M., Shriver C.D., Thorsson V.; *Cancer Genome Atlas Research Network*, Hu H. Cell. 2018 Apr 5;173(2):400-416.e11. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.052. **IF 36.216, Cit.686**

Sintesi dello studio: In questo studio è stato sviluppato un set di dati standardizzato, denominato TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource (TCGA-CDR), che include quattro principali endpoint clinici. Oltre a descrivere in dettaglio le principali sfide e le limitazioni statistiche incontrate durante lo sforzo di integrazione dei dati clinici acquisiti, è stato presentato un riepilogo che include raccomandazioni sull'utilizzo degli endpoint per ciascun tipo di cancro.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto e con un numero molto elevato di citazioni, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

9) Titolo: "PRETREATMENT PREDICTION OF RESPONSE TO URSODEOXYCHOLIC ACID IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE UDCA RESPONSE SCORE." Carbone M., Nardi A., Flack S., Carpino G., Varvaropoulou N., Gavrilu C., Spicer A., Badrock J., Bernuzzi F., Cardinale V., Ainsworth H.F., Heneghan M.A., Thorburn D., Bathgate A., Jones R., Neuberger J.M., Battezzati P.M., Zuin M., Taylor-Robinson S., Donato M.F., Kirby J., Mitchell-Thain R., Floreani A., Sampaziotis F., Muratori L., Alvaro D., Marzoni M., Miele L., Marra F., Giannini E., Gaudio E., Ronca V., Bonato G., Cristofori L., Malinverno F., Gerussi A., Stocken D.D., Cordell H.J., Hirschfield G.M., Alexander G.J., Sandford R.N., Jones D.E., Invernizzi P., Mells G.F.; *Italian PBC Study Group* and the UK-PBC Consortium. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;3(9):626-634. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30163-8. Epub 2018 Jul 13. **IF 12.856, Cit. 46**

Il Commissario si astiene dall'esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

10) Titolo: "GENETICS ASSOCIATION ANALYSIS IDENTIFIES VARIANTS ASSOCIATED WITH DISEASE PROGRESSION IN PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS." R. Alberts, E.M.G de Vries, E.C.Goode, X. Jiang, F. Sampaziotis, K. Rombouts, K. Böttcher, T. Folseraas, T.J. Weismüller, A.L. Mason, W. Wang, G. Alexander, D. Alvaro, A. Bergquist, N.K. Björkström, U.

Beuers, E. Björnsson, K.M. Boberg, C.L. Bowlus, **M.C. Bragazzi**, M. Carbone, O. Chazouillères, A. Cheung, G. Dalekos, J. Eaton, B. Eksteen, D. Ellinghaus, M. Färkkilä, E.A.M. Festen, A. Floreani, I. Franceschet, D.N. Gotthardt, G.M. Hirschfield, B.V. Hoek, K. Holm, S. Hohenester, J.R. Hov, F. Imhann, P. Invernizzi, B.D. Juran, H. Lenzen, W. Lieb, J.Z.Liu, H.U. Marschall, M. Marzioni, E. Melum, P. Milkiewicz, T. Müller, A. Pares, C. Rupp, C. Rust, R.N. Sandford, C. Schramm, S. Schreiber, E. Schrumpf, M.S. Silverberg, B. Srivastava, M. Sterneck, A. Teufel, L. Vallier, J. Verheij, A.V. Vila, B. Vries, K. Zachou; International PSC Study Group, The UK PSC Consortium, R.W. Chapman, M.P. Manns, M. Pinzani, S.M. Rushbrook, K.N. Lazaridis, A. Franke, C.A. Anderson, T.H. Karlsen, C.Y. Ponsioen, R.K. Weersma. Gut 2018 67(8) pp 1517-1524. pii: gutjnl-2016-313598. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313598. **IF 17.943, Cit. 21**

Il Commissario si astiene dall'esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

11) Titolo: "MACHINE LEARNING IDENTIFIES STEMNESS FEATURES ASSOCIATED WITH ONCOGENIC DEDIFFERENTIATION." Malta T.M., Sokolov A., Gentles A.J., Burzykowski T., Poisson L., Weinstein J.N., Kamińska B., Huelsken J., Omberg L., Gevaert O., Colaprico A., Czerwińska P., Mazurek S., Mishra L., Heyn H., Krasnitz A., Godwin A.K., Lazar A.J.; **Cancer Genome Atlas Research Network**, Stuart M.J., Hoadley K.A., Laird P.W., Noushmehr H., Wiznerowicz M. Cell. 2018 Apr 5;173(2):338-354.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.034. **IF 36.216, Cit.329**

Sintesi dello studio: Attraverso l'utilizzo di un innovativo algoritmo di apprendimento automatico di regressione logistica di una classe (OCLR) per estrarre set di caratteristiche trascrittomiche ed epigenetiche derivate da cellule staminali pluripotenti non trasformate e dalla loro progenie differenziata, si è stati in grado di identificare meccanismi biologici precedentemente sconosciuti associati allo stato oncogenico dedifferenziato. L'applicazione degli indici di staminalità ai dati di singole cellule ha rivelato modelli di eterogeneità molecolare intratumorale. Infine, gli indici hanno consentito l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici finalizzati alla differenziazione del tumore.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto ed elevato numero di citazioni, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

12) Titolo: "CELL-OF-ORIGIN PATTERNS DOMINATE THE MOLECULAR CLASSIFICATION OF 10,000 TUMORS FROM 33 TYPES OF CANCER." Hoadley K.A., Yau C., Hinoue T., Wolf D.M., Lazar A.J., Drill E., Shen R., Taylor A.M., Cherniack A.D., Thorsson V., Akbani R., Bowlby R., Wong C.K., Wiznerowicz M., Sanchez-Vega F., Robertson A.G., Schneider B.G., Lawrence M.S., Noushmehr H., Malta T.M.; **Cancer Genome Atlas Network**, Stuart J.M., Benz C.C., Laird P.W. Cell. 2018 Apr 5;173(2):291-304.e6. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.022. **IF 36.216, Cit.604**

Sintesi dello studio: Sono state effettuate analisi molecolari integrative del set completo di tumori in The Cancer Genome Atlas (TCGA), composto da circa 10.000 campioni e che rappresentano 33 tipi di cancro. E' stato eseguito il clustering molecolare utilizzando dati su aneuploidia a livello di braccio cromosomico, ipermetilazione del DNA, livelli di espressione di mRNA e miRNA, di cui tutti, ad eccezione dell'aneuploidia, hanno rivelato clustering principalmente correlato a istologia, tipo o origine anatomica. Il raggruppamento integrativo ha ulteriormente enfatizzato il ruolo dominante dei modelli delle cellule di origine. Le somiglianze molecolari tra i tipi di cancro correlati istologicamente

o anatomicamente forniscono una base per una focalizzazione analisi pan-tumorali, come i tumori pan-gastrointestinali, pan-ginecologici, pan-rene e pan-squamosi, e quelli legati alle caratteristiche staminali, che a loro volta possono informare le strategie per il futuro sviluppo terapeutico.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto ed elevato numero di citazioni, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

13) Titolo: "TGF- β SIGNALING IS AN EFFECTIVE TARGET TO IMPAIRE SURVIVAL AND INDUCE APOPTOSIS OF HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA CELLS: A STUDY OF HUMAN PRIMARY CELLS CULTURES". Lustri A.M., Di Matteo S., Fraveto A., Costantini D., Cantafora A., Napoletano C., **Bragazzi M.C.**, Giuliani F., De Rose A.M., Berloco P.B., Grazi G.L., Carpino G., Alvaro D. PLoS One 2017 Sep. 5; 12 (9) doi: 10.1371/journal.pone.0183932. eCollection 2017. **IF 2.766, Cit.20**

Sintesi dello studio: In questo studio, sono stati valutati gli effetti antitumorali di CX-4945, un inibitore della caseina chinasi-2 (CK2) che blocca la transizione epitelio-mesenchimale indotta da TGF- β 1; e LY2157299, un inibitore della chinasi del recettore I del TGF- β in colture primarie di CCA umano. E' stato dimostrato che CX4945 e LY2157299 esercitano effetti antitumorali rilevanti ma distinti contro le cellule CCA umane, in quanto CX4945 agisce sulla vitalità cellulare e sull'apoptosi mentre LY2157299 compromette la migrazione cellulare. Questi risultati suggeriscono che prendere di mira il pathway del TGF- β con una combinazione di CX-4945 e LY2157299 potrebbe avere potenziali benefici nel trattamento del CCA umano.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

14) Titolo: "INTEGRATIVE GENOMIC ANALYSIS OF CHOLANGIOCARCINOMA IDENTIFIES DISTINCT IDH-MUTANT MOLECULAR PROFILES". Farshidfar F., Zheng S., Gingras M.C., Newton Y., Shih J., Gordon Robertson A., Hinoue T., Hoadley K.A., Gibb E.A., Roszik J., Covington K.R., Wu C.C., Shinbrot E., Stransky N., Hegde A., Yang J.D., Reznik E., Sadeghi S., Sekhar Pedamallu C., Ojesina A.I., Hess J.M., Auman J.T., Rhie S.K., Bowlby R., Borad M.J., **The Cancer Genome Atlas Network**, Zhu A.X., Stuart J.M., Sander C., Akbani R., Cherniack A.D., Deshpande V., Mounajjed T., Foo W.C., Torbenson M.S., Kleiner D.E., Laird P.W., Wheeler D.A., McRee A.J., Bathe O.F., Andersen J.B., Bardeesy N., Roberts L.R., and Kwong L.N.. Cell Rep 18, 2780-2794. Marsh 14, 2017. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.008 Jun 2017, doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.033. **IF 8.032, Cit.185**

Sintesi dello studio: In questo studio viene descritta l'analisi integrata di mutazioni somatiche, espressione di RNA, numero di copie e metilazione del DNA di un insieme di casi di colangiocarcinoma prevalentemente intraepatici ed è stato proposto uno schema di classificazione molecolare. E' stato identificato un sottotipo arricchito di mutante IDH con caratteristiche molecolari distinte tra cui bassa espressione di modificatori della cromatina, elevata espressione di geni mitocondriali e aumento del numero di copie del DNA mitocondriale. E' stato osservato che le mutazioni IDH sono associate ad uno spettro istologico di tumori epatici con caratteristiche molecolari che si stratificano con i colangiocarcinomi.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto e con elevato numero di citazioni, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

15) Titolo: "SENSITIVITY OF HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA SUBTYPES TO CHEMOTHERAPEUTICS AND MOLECULAR TARGETED AGENTS: A STUDY ON PRIMARY CELL CULTURES". Fraveto A., Cardinale V., **Bragazzi M.C.**, Giuliante F., De Rose A.M., Grazi G., Napoletano C., Semeraro R., Lustri A.M., Costantini D., Nevi L., Di Matteo S., Renzi A., Carpio G., Gaudio E., Alvaro D. PlosOne 2015 Nov 16. doi: 10.1371/journal.pone.0142124. eCollection 2015. **IF 3.057, Cit.21**

Sintesi dello studio: In questo studio sono state condotte colture primarie di colangiocarcinoma intraepatico mucinoso e misto (IH-CCA) isolate da campioni chirurgici (N. 18 pazienti con IHCCA) e valutate per la proliferazione cellulare (saggio MTS) e l'apoptosi (Caspasi 3) dopo incubazione (72 ore) con concentrazioni crescenti di diversi farmaci. E' stato osservato che, l'IH-CCA mucinoso e misto, sono caratterizzati da una diversa sensibilità ai farmaci. Cisplatino, Abraxane e l'inibitore MEK 1/2, Selumetinib sono risultati essere più attivi contro l'IH-CCA mucinoso mentre, la combinazione Gemcitabina, Gemcitabina-Cisplatino, l'anticorpo bloccante c-erbB2 e bestatin funzionano meglio contro l'IH-CCA misto. Sorprendentemente, un doppio inibitore PI3-chinasi/mTOR, sia in vitro che in vivo, esercita effetti anti-proliferativi importanti sia contro l'IH-CCA mucinoso che misto.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

16) Titolo: "INTERNATIONAL GENOME-WIDE META-ANALYSIS IDENTIFIES NEW PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS RISK LOCI AND TARGETABLE PATHOGENIC PATHWAY". Cordell H.J., Han Y., Mells G.F., Li Y., Hirschfield G.M., Greene C.S., Xie G., Juran B.D., Zhu D., Qian D.C., Floyd J.A.B., Morley K.I., Prati D., Lleo A., Cusi D., Canadian-US PBC Consortium, **Italian PBC Genetics Study Group**, UK-PBC Consortium, M.E. Gershwin, C.A. Anderson, K.N. Lazaridis, P. Invernizzi, M.F. Seldin, R.N. Sandford, C.I. Amos, K.A. Siminovich. Nature Communications. 2015 Sep 22. doi: 10.1038/ncomms9019. **IF 11.329, Cit.131**

Il Commissario si astiene dall'esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

17) Titolo: "PROFILES OF CANCER STEM CELL SUBPOPULATIONS IN CHOLANGIOCARCINOMAS". Cardinale V., Renzi A., Carpio G., Torrice A., **Bragazzi M.C.**, Giuliante F., De Rose A.M., Fraveto A., Onori P., Napoletano C., Franchitto A., Cantafora A., Grazi G., Caporsao N., D'Argenio G., Alpini G., Reid L.M., Gaudio E. and Alvaro D. Am J Pathol. 2015 Apr 16, 185(6): 1124-39 doi: 10.1016/j.ajpath.2015.02.010. **IF 4.206, Cit.58**

Sintesi dello studio: In questo studio si è proceduto alla caratterizzazione delle cellule staminali tumorali (CSC) nei sottotipi di colangiocarcinoma (CCA) e ne è stato valutato il loro potenziale cancerogeno. I marcatori di CSC sono stati studiati in 25 CCA umani in colture primarie ed in linee cellulari stabilizzate. Il potenziale cancerogeno è stato valutato in vitro o in topi xenotraspiantati dopo

iniezione sottocute o intraepatica in topi normali e cirrotici (indotti da tetracloruro di carbonio). È stato osservato che le CSC costituivano più del 30% della massa tumorale ed il CCA umano è ricco di CSC il che implica che le cellule staminali siano alla base di tale patologia. Le sottopopolazioni CSC generano diversi tipi di cancro a seconda del microambiente in cui si trovano ed è stato osservato che riproducono il CCA umano quando iniettate in fegati cirrotici.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

18) Titolo: "PATHWAY-BASED ANALYSIS OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES". Kar S.P., Seldin M.F., Chen W., Lu E., Hirschfield G.M., Invernizzi P., Heathcote J., Cusi D., *The Italian PBC Genetics Study Group*, Gershwin M.E., Siminovitch K.A. and Amos C.I. *Genes and Immunity*. 2013 Apr; 14(3):179-86 doi:10.1038/gene.2013.1. Epub 2013 Feb 7. **IF 3.789, Cit.45**

Il Commissario si astiene dall'esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

19) Titolo: "CLASSICAL HLA-DRB1 AND DPB1 ALLELES ACCOUNT FOR HLA ASSOCIATIONS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS". Invernizzi P., Ransom M., Raychaudhury S., Kosoy R., Lleo A., Shigeta R., Franke A., Bossa F., Amos C.I., Gregersen P.K., Siminovitch K.A., Cusi D., de Bakker P.I.W., Podda M., Gershwin M.E., Seldin M.F. and *The Italian PBC Genetics Study Group*. *Genes and Immunity*. 2012 Sep; 13(6) :461-8 doi : 10.1038/gene.2012.17 Epub 2012 May 10. **IF 3.675, Cit.54**

Il Commissario si astiene dall'esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

20) Titolo: "CHOLANGIOCARCINOMA IN ITALY: A NATIONAL SURVEY ON CLINICAL CHARACTERISTICS, DIAGNOSTIC MODALITIES AND TREATMENT. RESULTS FROM THE "CHOLANGIOCARCINOMA" COMMITTEE OF THE ITALIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE." Alvaro D., *Bragazzi M.C.*, Benedetti A., Fabris L., Fava G., Invernizzi P., Marzioni M., Nuzzo G., Strazzabosco M., Stroffolini T. and from the AISF "Cholangiocarcinoma" committee. *Digestive and Liver Disease*. June 2011 on line. 43 (2011) 60-65. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.002 **IF 3.054, Cit.35**

Il Commissario si astiene dall'esprimere un giudizio sul suddetto lavoro scientifico in quanto co-autore.

CONSISTENZA COMPLESSIVA DELLA PRODUZIONE SCIENTIFICA:

Valutazione sulla produzione complessiva

La candidata presenta una produzione complessiva di tutto rilievo, come si evince dal CV, caratterizzata da un numero complessivo di **64 lavori** su riviste internazionali; un **indice di Hirsch 43** (banca dati di riferimento Scopus, Author ID:57204922018); un numero totale di **citazioni 9395** (banca dati di riferimento Scopus); un numero **medio di citazioni per pubblicazione 146,8** (banca dati di riferimento Scopus); un «impact factor» totale e «impact factor» medio per pubblicazione,

calcolati in relazione all'anno della pubblicazione rispettivamente 870.3 e 14,7 (banca dati di riferimento Scopus).

La dott.ssa Bragazzi ha partecipato ai seguenti gruppi di ricerca nazionali ed internazionali: "Italian PBC Genetic Study Group" dal 2008; Commissione "Colangiocarcinoma" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) dal 2009; "Cancer Genome Atlas Research Network" dal 2017; "European Cholangiocarcinoma Network COST Action" dal 2020.

Prof. Rachele Ciccocioppo, segretario della Commissione

La dott.ssa Maria Consiglia Bragazzi ha conseguito:

- Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva con votazione finale di 70/70 e lode discutendo una tesi su: "Colangiocarcinoma: fattori di rischio e patogenesi".
- Dottorato di ricerca in Fisiopatologia Chirurgica ed Epatogastroenterologia riportando un giudizio finale di ottimo, con un progetto su "Cancer stem cells e colangiocarcinoma".
- Abilitazione scientifica nazionale 2018-2020 come Professore Associato Fascia II, settore concorsuale 06/D4, Malattie Cutanee, Malattie Infettive e Malattie dell'Apparato Digerente, SSD MED/12 superando 3/3 soglie a giudizio unanime della Commissione.

La dott.ssa Maria Consiglia Bragazzi ha svolto la seguente attività didattica:

- attività didattica integrativa per i corsi integrati di: Patologia Integrata III, Metodologia Medico Scientifica Integrata, modulo di Gastroenterologia (SSD: MED/12) Corso di afferente al corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia "E" dal 2012 al 2020;
- Affidamento dell'insegnamento di Gastroenterologia nel corso integrato di Metodologia Medico Scientifica Clinica e di Patologia Integrata III afferente al Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia "E" dal 2020 al 2021;
- Affidamento dell'insegnamento di Gastroenterologia nel corso integrato di Metodologia Medico Scientifica Clinica afferente al Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia "E" per l'anno 2021-2022;
- Attività di tutoraggio in qualità di dirigente medico del SSN, per gli assistenti in formazione della scuola di Malattie dell'Apparato Digerente della Sapienza di Roma presso il Polo Pontino dal 2018 a tutt'oggi.

Attività scientifica

L'attività scientifica della dottoressa Bragazzi, coerente con i criteri di valutazione del presente concorso, ha riguardato principalmente le malattie del fegato e delle vie biliari e, in particolare, le malattie colestatiche ad eziologia autoimmune ed i tumori primitivi del fegato con particolare attenzione al colangiocarcinoma utilizzando sia metodiche cliniche che di laboratorio. In breve, i filoni di ricerca portati avanti dalla candidata vertono su:

- 1) epidemiologia e fattori di rischio del colangiocarcinoma;
- 2) patogenesi del colangiocarcinoma con particolare riguardo al ruolo esercitato dai fattori di crescita sull'angiogenesi della neoplasia e alla risposta del tumore al blocco di tali fattori. A tal fine, ha isolato le cellule staminali tumorali (CSC) sia *in vitro* che *in vivo* da campioni di colangiocarcinoma umano prelevato da pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Inoltre, la candidata ha utilizzato modelli

sperimentali per la riproduzione del tumore *in vivo* in topi murini, attraverso l'iniezione di CSC al fine di analizzarne, con un approccio statistico avanzato, i correlati clinico-patologico-prognostici dei biomarcatori ed il loro potenziale tumorigenico.

3) strategie diagnostico-terapeutiche del colangiocarcinoma umano attraverso la risposta delle colture cellulari sia *in vivo* che *in vitro* a diversi farmaci tra i quali chemioterapici, metformina ed agonisti dell'FXR. A tal scopo, ha portato avanti la determinazione della concentrazione di fattori di crescita nella bile e nel siero dei pazienti al fine di valutarne l'utilità diagnostica nella diagnosi differenziale tra patologie biliari benigne e maligne.

4) patogenesi e le strategie diagnostico-terapeutiche delle malattie colestatiche autoimmuni (colangite sclerosante primitiva e colangite biliare primitiva) attraverso una collaborazione con gruppi nazionali.

5) la dottoressa Bragazzi ha collaborato anche come sub-investigatore ad uno studio nazionale in doppio cieco sulla malattia da reflusso gastroesofageo non erosiva e ad uno studio sull'opportunità di una diversa gestione dei pazienti immigrati, dispeptici, H. Pylori positivi, rispetto a quelli italiani aventi le stesse caratteristiche.

La candidata è stata insignita del premio di ricerca della Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), per la conduzione del progetto "*Isolamento e caratterizzazione delle cellule staminali tumorali del Colangiocarcinoma Intra ed Extra epatico*" del quale è stata la principale investigatrice nel 2012;

Ha inoltre partecipato ai progetti di ricerca: "Sollievo dal bruciore e dal dolore epigastrico comparando Neobianacid con Omeprazolo; studio randomizzato in doppio cieco, con doppio placebo controllato, verso prodotti di riferimento a gruppi paralleli di non inferiorità", dal 2018 al 2021; "Indagine conoscitiva sul Colangiocarcinoma in Italia" a cura della commissione Colangiocarcinoma dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF).

La dott.ssa Bragazzi ha partecipato al comitato organizzatore dei seguenti congressi:

- Monotematica AISF "Le patologie delle vie biliari intra-epatiche ed extra-epatiche" nel 2010;
- "Biennial Congress of the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma" (ENS-CCA) nel 2018;

e contribuito alla stesura dei seguenti volumi e documenti di consenso:

- 1) "HEP A TOBILIARY AUTOIMMUNE DISEASE; EARLY DIAGNOSIS AND NEW THERAPIES". **Bragazzi M.C.**, Ridola L., Alvaro D. Contributo in IJPC 2019
- 2) Capitolo "EPATITI E COLANGITI AUTOIMMUNI". Ridola L., **Bragazzi M.C.**, Alvaro D. Contributo in Volume "La terapia delle malattie dell'apparato digerente." AIGO 20 Nov 2019
- 3) Chapter "NEW INSIGHTS INTO EPIDEMIOLOGY OF CHOLANGIOCARCINOMA". Cardinale V., **Bragazzi M.C.**, Alvaro D. Contributo in Volume in Giovanni Brandi e Giorgio Ercolani. Cholangiocarcinoma p 19-38, NEW YORK: Nova Science Publishers, Inc, ISBN: 978- 1-63482-188-9 Anno 2015
- 4) Stesura del documento "IL COLANGIOCARCINOMA" a cura della commissione "COLANGIOCARCINOMA" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) Maggio

2009. Alvaro D., Macarri G., Mancino M.G., Marzioni M., **Bragazzi M.C.**, Onori P., Ginanni Corradini S., Invernizzi P., Franchitto A., Attili A.F., Gaudio E, Benedetti A.

Nell'ambito della sua attività scientifica la dott.ssa Bragazzi ha partecipato ad attività congressuali presentando n°13 comunicazioni orali a convegni nazionali e 6 poster ai convegni nazionali (AISF) e Internazionali (AASLD e EASL) delle principali società scientifiche in ambito epatologico.

Attività assistenziale clinica

La Dottoressa Bragazzi esercita ininterrottamente, dal 23 Luglio 2018, la funzione di dirigente medico di Primo Livello presso la UOC di Gastroenterologia universitaria del Polo Pontino della Sapienza, Ospedale SM Goretti. Nell'ambito di tale attività assistenziale ha svolto: 1) attività **di caporeparto** con responsabilità diretta di gestione di pazienti complessi affetti sia patologie epatologiche (pazienti con epatite acuta moderato-severa o epatopatia evoluta in cirrosi epatica in corso di stadiazione o in fase di scompenso, gestione dell'ipertensione portale e/o del sanguinamento da varici esofagogastriche mediante eventuale legatura endoscopica o posizionamento di TIPS, BRTO o PARTO, pazienti con neoplasie primitive del fegato trattati mediante procedure locoregionali quali TACE, TARE, RFTA, SIRT o terapia sistemica anti-angiogenica o avviati o sottoposti a trapianto di fegato) che gastroenterologiche (malattie infiammatorie croniche intestinali moderato-severe all'esordio o riacutizzate, emorragie digestive superiori ed inferiori, pancreatiti acute, patologie neoplastiche del pancreas e del tubo digerente) e **servizio di guardia interdivisionale**; 2) attività di **consulenza specialistica gastroenterologica ed epatologica** per il DEA, per il reparto di degenza dell'Ospedale Santa Maria Goretti e della ASL di Latina; 3) attività **ambulatoriale** gastroenterologica ed epatologica occupandosi principalmente di pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali presso la UOC alla quale appartiene e che è centro prescrittore di farmaci biologici per queste patologie, di pazienti affetti da epatopatie ad impronta colestatica prevalentemente ad eziologia autoimmune (Colangite biliare primitiva, Colangite Sclerosante Primitiva, Epatite Autoimmune o sindromi da "overlap") e tumori primitivi del fegato e della **diagnosi e gestione di pazienti affetti da malattia celiaca** operando in un presidio di rete regionale. 4) attività **di day hospital** per le cure e la gestione dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali in terapia biologica.

Pubblicazioni presentate ai fini della valutazione

1) Titolo: "AN INTERNATIONAL GENOME-WIDE META-ANALYSIS OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: NOVEL RISK LOCI AND CANDIDATE DRUGS." Cordell H.J., Fryett J. J., Ueno K., Darlay R., Aiba Y., Hitomi Y., Kawashima M., Nishida N., Khor S., Gervais O., Kawai Y., Nagasaki M., Tokunaga K., Tang R., Shi Y., Li Z., Juran B.D., Atkinson E. J., Gerussi A., Carbone M., Asselta R., Cheung A., De Andreade M., Baras A., Horowitz J., Ferreira M. A. R., Sun D., E Jones D., Flack S., Spicer A., Mulcahy V.L., Byan J., Han Y., Sandford R. N., Lazaridis K.N., Amos C. I., Hirschfield G.M., Seldin M.F., Invernizzi P., Siminovitch. K. A., Ma X., Nakanuma M., Melle G.F., PBC Consortia, Canadian PBC Consortium, Chinese PBC Consortium, **Italian PBC Study Group**, Japan-PBC-GWAS Consortium, US PBC Consortium, UK-PBC Consortium. J. Hepatol 2021 Sep; 75(3):572-581. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.055. Epub 2021 May 23. **IF 25.083, Cit. 1**

Sintesi dello studio: Questo studio ha identificato loci di rischio per la CBP, ha fornito una gerarchia di agenti terapeutici che potrebbero essere sperimentati in questa condizione ed ha sottolineato il valore degli approcci genetici e genomici alla scoperta di nuovi farmaci.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

2) Titolo: "METFORMIN EXERTS ANTI-CANCEROGENIC EFFECTS AND REVERSES EPITHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION TRAIT IN PRIMARY HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA CELLS." Di Matteo S., Nevi L., Overi D., Landolina N., Faccioli J., Giulitti F., Napoletano C., Oddi A., Marziani A.M., Costantini D., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Grazi G., Berloco P.B., Giuliante F., Donato G., Moretta L., Carpino G., Cardinale V., Gaudio E., Alvaro D. Scientific Reports, 2021, 11(1), 2557. DOI: 10.1038/S41598-021-81172-0 **IF 4.379, Cit. 4**

Sintesi dello studio: lo scopo del presente studio è stato quello di valutare gli effetti della metformina su colture primarie di CCA intraepatico umano in termini di proliferazione cellulare, apoptosi, invasione e migrazione, transizione epitelio-mesenchimale, e tumorigenicità in vivo in xenotrapianti sottocutanei. I risultati indicano che il trattamento prolungato con Metformina è in grado di invertire tali processi e ciò potrebbe rappresentare il principale meccanismo del suo effetto antitumorale.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

3) "X CHROMOSOME CONTRIBUTION TO GENETIC ARCHITECTURE OF PRIMARY BILIAIRY CHOLANGITIS." Asselta R., Paraboschi E.M., Gerussi A., Cordell H.J., Mells G.F., Sandford R.N., Jones D.E., Nakamura M., Ueno K., Hitomi Y., Kawashima M., Nishida N., Tokunaga K., Nagasaki M., Tanaka A., Tang R., Li Z., Shi Y., Liu X., Xiong M., Hirschfield G., Siminovitch K.A., Canadian US PBC Consortium, **Italian PBC Genetics Study Group**, UK- PBC Consortium, Japan PBC-GWAS Consortium, Carbone M., Cardamone G., Duga S., Gershwin M.E., Seldin M.F., Invernizzi P. Gastroenterology, 2021 Jun, 160(7):2483-2495.e26. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.061. Epub 2021 Mar 4. **IF 22.682, Cit. 1**

Sintesi dello studio: In questo lavoro è stata effettuata un'analisi completa del cromosoma X con identificazione dei geni correlati alla PBC. La scoperta principale è stata l'identificazione di un locus statisticamente associato allo sviluppo di tale patologia, ovvero quello contrassegnato dal polimorfismo rs7059064.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

4) Titolo: "DCLK1, A PUTATIVE NOVEL STEM CELL MARKER IN HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA." Nevi L., Di Matteo S., Carpino G., Zizzari I., Safarikia S. Ambrosino V., Costantini D., Overi D., Giancotti A., Monti M., Bosco D., De Peppo V., Oddi A., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Faccioli J., Massironi S., Grazi G.L., Panici P.B., Berloco P.B., Giuliante F., Cardinale V., Invernizzi P., Caretti G., Gaudio E., Alvaro D. Hepatology 2021 Jan 73 (1): 144-159. Doi: 10.1002/hep.31571 PMID: 32978808 **IF 17.425 Cit.**

Sintesi dello studio: Scopo di questo studio è stato quello di valutare in vitro l'espressione e la funzione biologica della Doublecortin-like kinasi 1 (DCLK1) nel CCA intraepatico (iCCA) e nel CCA perilare (pCCA). La DCLK1 caratterizza una specifica sub-popolazione di CSC CD133+ LGR5+ di iCCA e pCCA e la sua inibizione esercita effetti anti-neoplastici nelle colture cellulari di CCA primarie. Pertanto, la determinazione del tasso sierico di DCLK1 potrebbe rappresentare un biomarcatore per la diagnosi precoce di CCA.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

5) Titolo: "ITALIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ON CHOLANGIOCARCINOMA – PART I: CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND STAGING." Cholangiocarcinoma Working Group* (*Alvaro D., Hassan C., Cardinale V., Carpino G., Fabris L., Gringeri E., Granata V., Mutignani M., Morement H., Giuliante F., Guglielmi A., Ridola L., Marzioni M., Grazi G., Guido M., Di Giulio E., Tonini G., Pantano F., Venere R., **Bragazzi M.C.**, Biancanello F., Faccioli J., Giannetti A., Cintolo M., Di Giunta M., Gambato M., Lasagni A., Izzo F., Avallone A., Banales J., Rossi M., Catalano C., Laghi A., D'Amati G., Mancino M.G. Dig Liver Dis. 2020 Nov; 52(11):1282-1293. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.045. Epub 2020. PMID: 32893173 **IF 4.088, Cit. 7**

Sintesi dello studio: Il progressivo aumento dell'incidenza e della mortalità del colangiocarcinoma registrato a livello mondiale negli ultimi due decenni e la necessità di chiarire vari aspetti della gestione clinica, hanno spinto l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) a commissionare la stesura di linee guida dedicate. Queste linee guida sono state formulate in accordo con le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e sviluppate seguendo il metodo GRADE.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

6) Titolo: "ITALIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ON CHOLANGIOCARCINOMA – PART II: TREATMENT." Cholangiocarcinoma Working Group* (*D. Alvaro, C. Hassan, V. Cardinale, G. Carpino, L. Fabris, E. Gringeri, V. Granata, M. Mutignani, H. Morement, F. Giuliante, A. Guglielmi, L. Ridola, M. Marzioni, G. Grazi, M. Guido, E. Di Giulio, G. Tonini, F. Pantano, R. Venere, **M. C. Bragazzi**, F. Biancanello, J. Faccioli, A. Giannetti, M. Cintolo, M. Di Giunta, M. Gambato, A. Lasagni, F. Izzo, A. Avallone, J. Banales, M. Rossi, C. Catalano, A. Laghi, G. D'Amati, M. G. Mancino. Dig Liver Dis. 2020 52(12): 1430-1442. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.030 PMID: 32952071 **IF 4.088**

Sintesi dello studio: Attualmente, l'unico trattamento curativo per il colangiocarcinoma è la resezione chirurgica, sebbene questo trattamento sia possibile in meno del 40% dei pazienti. Per i pazienti non resecabili, sono in corso studi su trattamenti locoregionali e chemioradiologici e terapie mirate, soprattutto nella definizione dei criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a tali terapie.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

7) Titolo: “THE FXR AGAINST OBETHICOLIC ACID INHIBITS THE CANCEROGENIC POTENTIAL OF HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA”. Di Matteo S., Nevi L., Costantini D., Overi D., Carpino G., Safarikia S., Giulitti F., Napoletano C., Manzi E., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Berloco P.B., Giuliente F., Grazi G., Giorgi A., Cardinale V., Adorini L., Gaudio E., Alvaro D. Plos One 2019 Jan 24; 14(1): 1-24 e0210077. Doi 10.1371 **IF 2.74, Cit. 17**

Sintesi dello studio: In questo studio è emerso che il recettore farnesoide X (FXR) è down-regolato nelle cellule di colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) e la sua attivazione da parte dell'ocaliva (OCA) si traduce in effetti anticancerogeni contro le cellule iCCA mucinose e miste, sia in vitro che in vivo. Gli effetti dell'OCA predominano nelle cellule iCCA miste, in linea con la minore aggressività e la maggiore espressione di FXR in questo sottotipo di CCA. Questi risultati, che mostrano la capacità dell'OCA mediata da FXR di inibire la colangiocarcinogenesi, rappresentano la base per testare l'OCA negli studi clinici su pazienti con CCA.

Nonostante lo studio sia molto interessante, è stato pubblicato su una rivista a basso fattore di impatto in cui la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

8) Titolo: “AN INTEGRATED TGCA PAN-CANCER CLINICAL DATA RESOURCE TO DRIVE HIGH-QUALITY SURVIVAL OUTCOME ANALYTICS.” .” Liu J., Lichtenberg T., Hoadley K.A., Poisson L.M., Lazar A.J., Cherniack A.D., Kovatich A.J., Benz C.C., Levine D.A., Lee A.V., Omberg L., Wolf D.M., Shriver C.D., Thorsson V.; **Cancer Genome Atlas Research Network**, Hu H. Cell. 2018 Apr 5;173(2):400-416.e11. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.052. **IF 36.216, Cit.686**

Sintesi dello studio: In questo studio è stato sviluppato un set di dati standardizzato, denominato TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource (TCGA-CDR), che include quattro principali endpoint clinici. Oltre a descrivere in dettaglio le principali sfide e le limitazioni statistiche incontrate durante lo sforzo di integrazione dei dati clinici acquisiti, è stato presentato un riepilogo che include raccomandazioni sull'utilizzo degli endpoint per ciascun tipo di cancro.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

9) Titolo: “PRETREATMENT PREDICTION OF RESPONSE TO URSODEOXYCHOLIC ACID IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE UDCA RESPONSE SCORE.” Carbone M., Nardi A., Flack S., Carpino G., Varvaropoulou N., Gavrila C., Spicer A., Badrock J., Bernuzzi F., Cardinale V., Ainsworth H.F., Heneghan M.A., Thorburn D., Bathgate A., Jones R., Neuberger J.M., Battezzati P.M., Zuin M., Taylor-Robinson S., Donato M.F., Kirby J., Mitchell-Thain R., Floreani A., Sampaziotis F., Muratori L., Alvaro D., Marzoni M., Miele L., Marra F., Giannini E., Gaudio E., Ronca V., Bonato G., Cristoferi L., Malinverno F., Gerussi A., Stocken D.D., Cordell H.J., Hirschfield G.M., Alexander G.J., Sandford R.N., Jones D.E., Invernizzi P., Mells G.F.; **Italian PBC Study Group** and the UK– PBC Consortium. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;3(9):626-634. doi: 10.1016/S2468- 1253(18)30163-8. Epub 2018 Jul 13. **IF 12.856, Cit. 46**

Sintesi dello studio: Con questo studio è stato validato un modello basato su variabili pretrattamento che predice accuratamente la risposta all'UDCA. Questo modello fornisce una base per esplorare approcci alternativi per la stratificazione del trattamento nei pazienti con colangite biliare primitiva.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

10) Titolo: "GENETICS ASSOCIATION ANALYSIS IDENTIFIES VARIANTS ASSOCIATED WITH DISEASE PROGRESSION IN PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS." R. Alberts, E.M.G de Vries, E.C.Goode, X. Jiang, F. Sampaziotis, K. Rombouts, K. Böttcher, T. Folseraas, T.J. Weismüller, A.L. Mason, W. Wang, G. Alexander, D. Alvaro, A. Bergquist, N.K. Björkström, U. Beuers, E. Björnsson, K.M. Boberg, C.L. Bowlus, **M.C. Bragazzi**, M. Carbone, O. Chazouillères, A. Cheung, G. Dalekos, J. Eaton, B. Eksteen, D. Ellinghaus, M. Färkkilä, E.A.M. Festen, A. Floreani, I. Franceschet, D.N. Gotthardt, G.M. Hirschfield, B.V. Hoek, K. Holm, S. Hohenester, J.R. Hov, F. Imhann, P. Invernizzi, B.D. Juran, H. Lenzen, W. Lieb, J.Z.Liu, H.U. Marschall, M. Marzioni, E. Melum, P. Milkiewicz, T. Müller, A. Pares, C. Rupp, C. Rust, R.N.Sandford, C. Schramm, S. Schreiber, E. Schrupf, M.S. Silverberg, B. Srivastava, M. Sterneck, A.Teufel, L. Vallier, J. Verheij, A.V. Vila, B. Vries, K. Zachou; International PSC Study Group, The UK PSC Consortium, R.W. Chapman, M.P. Manns, M. Pinzani, S.M. Rushbrook, K.N. Lazaridis, A. Franke, C.A. Anderson, T.H. Karlsen, C.Y. Ponsioen, R.K. Weersma. Gut 2018 67(8) pp 1517-1524. pii: gutjnl-2016-313598. doi: 10.1136/gutjnl-2016- 313598. **IF 17.943, Cit. 21**

Sintesi dello studio: Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare le varianti genetiche associate alla progressione della malattia PSC e allo sviluppo di complicanze. A tal fine, è stata impiegata un'ampia coorte internazionale di pazienti affetti da CSP e sono stati identificati i loci genetici associati a progressione della CSP. Per la sopravvivenza libera da trapianto di fegato, è stato identificato come significativo il gene candidato RSPO3 in cellule effettrici chiave residenti nel fegato.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

11) Titolo: "MACHINE LEARNING IDENTIFIES STEMNESS FEATUERS ASSOCIATED WITH ONCOGENIC DEDIFFERENTIATION." Malta T.M., Sokolov A., Gentles A.J., Burzykowski T., Poisson L., Weinstein J.N., Kamińska B., Huelsken J., Omberg L., Gevaert O., Colaprico A., Czerwińska P., Mazurek S., Mishra L., Heyn H., Krasnitz A., Godwin A.K., Lazar A.J.; **Cancer Genome Atlas Research Network**, Stuart M.J., Hoadley K.A., Laird P.W., Noushmehr H., Wiznerowicz M. Cell. 2018 Apr 5;173(2):338-354.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.034. **IF 36.216, Cit.329**

Sintesi dello studio: Attraverso l'utilizzo di un innovativo algoritmo di apprendimento automatico di regressione logistica di una classe (OCLR) per estrarre set di caratteristiche trascrittomiche ed epigenetiche derivate da cellule staminali pluripotenti non trasformate e dalla loro progenie differenziata, si è stati in grado di identificare meccanismi biologici precedentemente sconosciuti associati allo stato oncogenico dedifferenziato. L'applicazione degli indici di staminalità ai dati di singole cellule ha rivelato modelli di eterogeneità molecolare intratumorale. Infine, gli indici hanno consentito l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici finalizzati alla differenziazione del tumore.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

12) Titolo: "CELL-OF-ORIGIN PATTERNS DOMINATE THE MOLECULAR CLASSIFICATION OF 10,000 TUMORS FROM 33 TYPES OF CANCER." Hoadley K.A., Yau C., Hinoue T., Wolf D.M., Lazar A.J., Drill E., Shen R., Taylor A.M., Cherniack A.D., Thorsson V., Akbani R., Bowlby R., Wong C.K., Wiznerowicz M., Sanchez-Vega F., Robertson A.G., Schneider B.G., Lawrence M.S., Noushmehr H., Malta T.M.; *Cancer Genome Atlas Network*, Stuart J.M., Benz C.C., Laird P.W. Cell. 2018 Apr 5;173(2):291-304.e6. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.022. **IF 36.216, Cit.604**

Sintesi dello studio: Sono state effettuate analisi molecolari integrative del set completo di tumori in The Cancer Genome Atlas (TCGA), composto da circa 10.000 campioni e che rappresentano 33 tipi di cancro. E' stato eseguito il clustering molecolare utilizzando dati su aneuploidia a livello di braccio cromosomico, ipermetilazione del DNA, livelli di espressione di mRNA e miRNA, di cui tutti, ad eccezione dell'aneuploidia, hanno rivelato clustering principalmente correlato a istologia, tipo o origine anatomica. Il raggruppamento integrativo ha ulteriormente enfatizzato il ruolo dominante dei modelli delle cellule di origine. Le somiglianze molecolari tra i tipi di cancro correlati istologicamente o anatomicamente forniscono una base per una focalizzazione analisi pan-tumorali, come i tumori pan-gastrointestinali, pan-ginecologici, pan-rene e pan-squamosi, e quelli legati alle caratteristiche staminali, che a loro volta possono informare le strategie per il futuro sviluppo terapeutico.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

13) Titolo: "TGF- β SIGNALING IS AN EFFECTIVE TARGET TO IMPAIRE SURVIVAL AND INDUCE APOPTOSIS OF HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA CELLS: A STUDY OF HUMAN PRIMARY CELLS CULTURES". Lustri A.M., Di Matteo S., Fraveto A., Costantini D., Cantafora A., Napoletano C., **Bragazzi M.C.**, Giuliani F., De Rose A.M., Berloco P.B., Grazi G.L., Carpino G., Alvaro D. PLoS One 2017 Sep. 5; 12 (9) doi: 10.1371/journal.pone.0183932. eCollection 2017. **IF 2.766, Cit.20**

Sintesi dello studio: In questo studio, sono stati valutati gli effetti antitumorali di CX-4945, un inibitore della caseina chinasi-2 (CK2) che blocca la transizione epitelio-mesenchimale indotta da TGF- β 1; e LY2157299, un inibitore della chinasi del recettore I del TGF- β in colture primarie di CCA umano. E' stato dimostrato che CX4945 e LY2157299 esercitano effetti antitumorali rilevanti ma distinti contro le cellule CCA umane, in quanto CX4945 agisce sulla vitalità cellulare e sull'apoptosi mentre LY2157299 compromette la migrazione cellulare. Questi risultati suggeriscono che prendere di mira il pathway del TGF- β con una combinazione di CX-4945 e LY2157299 potrebbe avere potenziali benefici nel trattamento del CCA umano.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

14) Titolo: "INTEGRATIVE GENOMIC ANALYSIS OF CHOLANGIOCARCINOMA IDENTIFIES DISTINCT IDH-MUTANT MOLECULAR PROFILES". Farshidfar F., Zheng S., Gingras M.C., Newton Y., Shih J., Gordon Robertson A., Hinoue T., Hoadley K.A., Gibb E.A., Roszik J., Covington K.R., Wu C.C., Shinbrot E., Stransky N., Hegde A., Yang J.D., Reznik E., Sadeghi S., Sekhar Pedamallu C., Ojesina A.I., Hess J.M., Auman J.T., Rhie S.K., Bowlby R., Borad M.J., *The Cancer Genome Atlas Network*, Zhu A.X., Stuart J.M., Sander C., Akbani R., Cherniack A.D., Deshpande V., Mounajjed T., Foo W.C., Torbenson M.S., Kleiner D.E., Laird P.W., Wheeler

D.A, McRee A.J., Bathe O.F., Andersen J.B., Bardeesy N., Roberts L.R., and Kwong L.N.. Cell Rep 18, 2780-2794. Marsh 14, 2017. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.008 Jun 2017, doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.033. **IF 8.032, Cit.185**

Sintesi dello studio: In questo studio viene descritta l'analisi integrata di mutazioni somatiche, espressione di RNA, numero di copie e metilazione del DNA di un insieme di casi di colangiocarcinoma prevalentemente intraepatici ed è stato proposto uno schema di classificazione molecolare. E' stato identificato un sottotipo arricchito di mutante IDH con caratteristiche molecolari distinte tra cui bassa espressione di modificatori della cromatina, elevata espressione di geni mitocondriali e aumento del numero di copie del DNA mitocondriale. E' stato osservato che le mutazioni IDH sono associate ad uno spettro istologico di tumori epatici con caratteristiche molecolari che si stratificano con i colangiocarcinomi.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, ma elevato numero di citazioni, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

15) Titolo: "SENSITIVITY OF HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA SUBTYPES TO CHEMOTHERAPEUTICS AND MOLECULAR TARGETED AGENTS: A STUDY ON PRIMARY CELL CULTURES". Fraveto A., Cardinale V., **Bragazzi M.C.**, Giuliani F., De Rose A.M., Grazi G., Napoletano C., Semeraro R., Lustrì A.M., Costantini D., Nevi L., Di Matteo S., Renzi A., Carpino G., Gaudio E., Alvaro D. PlosOne 2015 Nov 16. doi: 10.1371/journal.pone.0142124. eCollection 2015. **IF 3.057, Cit.21**

Sintesi dello studio: In questo studio sono state condotte colture primarie di colangiocarcinoma intraepatico mucinoso e misto (IH-CCA) isolate da campioni chirurgici (N. 18 pazienti con IHCCA) e valutate per la proliferazione cellulare (saggio MTS) e l'apoptosi (Caspasi 3) dopo incubazione (72 ore) con concentrazioni crescenti di diversi farmaci. E' stato osservato che, l'IH-CCA mucinoso e misto, sono caratterizzati da una diversa sensibilità ai farmaci. Cisplatino, Abraxane e l'inibitore MEK 1/2, Selumetinib sono risultati essere più attivi contro l'IH-CCA mucinoso mentre, la combinazione Gemcitabina, Gemcitabina-Cisplatino, l'anticorpo bloccante c-erbB2 e bestatin funzionano meglio contro l'IH-CCA misto. Sorprendentemente, un doppio inibitore PI3-chinasi/mTOR, sia in vitro che in vivo, esercita effetti anti-proliferativi importanti sia contro l'IH-CCA mucinoso che misto.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

16) Titolo: "INTERNATIONAL GENOME-WIDE META-ANALYSIS IDENTIFIES NEW PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS RISK LOCI AND TARGETABLE PATHOGENIC PATHWAY". Cordell H.J., Han Y., Mells G.F., Li Y., Hirschfield G.M., Greene C.S., Xie G., Juran B.D., Zhu D., Qian D.C., Floyd J.A.B., Morley K.I., Prati D., Lleo A., Cusi D., Canadian-US PBC Consortium, **Italian PBC Genetics Study Group**, UK-PBC Consortium, M.E. Gershwin, C.A. Anderson, K.N. Lazaridis, P., Invernizzi, M.F. Seldin, R.N. Sandford, C.I. Amos, K.A. Siminovitch. Nature Communications. 2015 Sep 22. doi: 10.1038/ncomms9019. **IF 11.329, Cit.131**

Sintesi dello studio: La cirrosi biliare primitiva (CBP) è una malattia epatica autoimmune per la quale manca un'efficace terapia immunomodulante. Questo studio consiste in una metanalisi sulla scoperta di un set di dati relativi a studi di associazione genomici di soggetti europei (n=2.764 casi e 10.475 controlli) seguiti dalla validazione genomica in una coorte indipendente (n=3.716 casi e 4.261 controlli). Sono stati scoperti e validati sei loci a rischio di sviluppo di CBP precedentemente

sconosciuti (P combinato $<5 \times 10^{-8}$) ed è stato utilizzato un percorso d'analisi per identificare il pathway JAK-STAT/IL12/IL27 per cui esistono terapie modulanti.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista ad alto fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

17) Titolo: "PROFILES OF CANCER STEM CELL SUBPOPULATIONS IN CHOLANGIOCARCINOMAS". Cardinale V., Renzi A., Carpino G., Torrice A., **Bragazzi M.C.**, Giuliani F., De Rose A.M., Fraveto A., Onori P., Napoletano C., Franchitto A., Cantafora A., Grazi G., Caporsao N., D'Argenio G., Alpini G., Reid L.M., Gaudio E. and Alvaro D. *Am J Pathol.* 2015 Apr 16, 185(6): 1124-39 doi: 10.1016/j.ajpath.2015.02.010. **IF 4.206, Cit.58**

Sintesi dello studio: In questo studio si è proceduto alla caratterizzazione delle cellule staminali tumorali (CSC) nei sottotipi di colangiocarcinoma (CCA) e ne è stato valutato il loro potenziale cancerogeno. I marcatori di CSC sono stati studiati in 25 CCA umani in colture primarie ed in linee cellulari stabilizzate. Il potenziale cancerogeno è stato valutato in vitro o in topi xenotrapiantati dopo iniezione sottocute o intraepatica in topi normali e cirrotici (indotti da tetracloruro di carbonio). È stato osservato che le CSC costituiscono più del 30% della massa tumorale ed il CCA umano è ricco di CSC il che implica che le cellule staminali siano alla base di tale patologia. Le sottopopolazioni CSC generano diversi tipi di cancro a seconda del microambiente in cui si trovano ed è stato osservato che riproducono il CCA umano quando iniettate in fegati cirrotici.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

18) Titolo: "PATHWAY-BASED ANALYSIS OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES". Kar S.P., Seldin M.F., Chen W., Lu E., Hirschfield G.M., **Invernizzi P.**, Heathcote J., Cusi D., **The Italian PBC Genetics Study Group**, Gershwin M.E., Siminovitch K.A. and Amos C.I. *Genes and Immunity.* 2013 Apr; 14(3):179-86 doi:10.1038/gene.2013.1. Epub 2013 Feb 7. **IF 3.789, Cit.45**

Sintesi dello studio: In questo studio è stato applicato il test di combinazione lineare recentemente sviluppato per i pathway di set di dati estrapolati dagli studi di associazione genomica (GWAS) per la colangite biliare primitiva (PBC) in soggetti italiani e canadesi. Della Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes e dei pathway BioCarta testati, 25 pathway nel dataset italiano (449 casi, 940 controlli) e 26 pathway nel dataset canadese (530 casi, 398 controlli) sono risultati essere associati al rischio di PBC ($P < 0.05$). Dopo la correzione avvenuta per confronti multipli, solo gli otto pathway più significativi nel set di dati italiano presentavano una FDR < 0.05 con un segnale del fattore di necrosi tumorale che è emerso come miglior pathway ($P = 7,38 \times 10^{-4}$, FDR = 0,18). Due pathway il fosfatidilinositol signaling e l'hedgehog signaling, sono stati replicati in entrambi i set di dati ($P < 0.05$) e sottoposti a due ulteriori test di pathway complementari. Entrambi i pathway di segnale sono rimasti significativi nei set di dati italiani circa l'analisi dell'arricchimento del set di geni modificati ($P < 0.05$). Questi risultati hanno pertanto evidenziato delle forti e nuove associazioni tra i pathway e la predisposizione ereditaria alla PBC; ciò potrebbe fornire nuove informazioni sull'eziologia della PBC stessa.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

19) Titolo: "CLASSICAL HLA-DRB1 AND DPB1 ALLELES ACCOUNT FOR HLA ASSOCIATIONS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS". Invernizzi P., Ransom M., Raychaudhury S., Kosoy R., Lleo A., Shigeta R., Franke A., Bossa F., Amos CI, Gregersen P.K., Siminovitch K.A., Cusi D., de Bakker P.I.W., Podda M., Gershwin M.E., Seldin M.F. and *The Italian PBC Genetics Study Group*. Genes and Immunity. 2012 Sep; 13(6) :461-8 doi : 10.1038/gene.2012.17 Epub 2012 May 10. *IF 3.675, Cit.54*

Sintesi dello studio: La predisposizione alla colangite biliare primitiva (PBC) è fortemente associata ai polimorfismi della regione dell'antigene leucocitario umano (HLA). Per determinare se le associazioni possono essere spiegate dalle determinanti di HLA classiche, sono stati studiati in Italia, 676 casi e 1440 controlli genotipizzati con polimorfismi a singolo nucleotide (SNP). In questo studio è stato dimostrato che i segnali HLA possono essere attribuiti ai classici geni DRB1 e DPB1. Questi risultati definiscono meglio l'associazione della PBC con HLA e supportano specificamente il ruolo dei classici geni e alleli HLA-DRB1 e DPB1 nella predisposizione alla PBC.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

20) Titolo: "CHOLANGIOCARCINOMA IN ITALY: A NATIONAL SURVEY ON CLINICAL CHARACTERISTICS, DIAGNOSTIC MODALITIES AND TREATMENT. RESULTS FROM THE "CHOLANGIOCARCINOMA" COMMITTEE OF THE ITALIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE." Alvaro D., *Bragazzi M.C.*, Benedetti A., Fabris L., Fava G., Invernizzi P., Marzioni M., Nuzzo G., Strazzabosco M., Stroffolini T. and from the AISF "Cholangiocarcinoma" committee. Digestive and Liver Disease. June 2011 on line. 43 (2011) 60-65. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.002 *IF 3.054, Cit.35*

Sintesi dello studio: Lo scopo di questo studio è stato, attraverso una indagine nazionale mediante un questionario, di valutare le caratteristiche cliniche del colangiocarcinoma intraepatico (IH-CCA) e del colangiocarcinoma extraepatico (EH-CCA). Sono stati presi in esame 218 colangiocarcinomi di cui il 47% è risultato essere EH-CCA ed il 53% IH-CCA. Rispetto all'EH-CCA, l'IH-CCA si manifesta ad una più giovane età, è più frequentemente associato alla cirrosi epatica ed ha spesso un riscontro accidentale in quanto il soggetto è asintomatico. Al contrario, la maggior parte degli EH-CCA alla diagnosi si manifesta con ittero. La gestione diagnostica del colangiocarcinoma richiede tempo, è onerosa ed il trattamento chirurgico curativo è applicabile più frequentemente nell'IH-CCA.

In questo studio multicentrico pubblicato su rivista a medio fattore di impatto, la candidata ha svolto un ruolo di centro partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

CONSISTENZA COMPLESSIVA DELLA PRODUZIONE SCIENTIFICA:

Valutazione sulla produzione complessiva

La candidata presenta una produzione complessiva di tutto rilievo, come si evince dal CV, caratterizzata da un numero complessivo di **64 lavori** su riviste internazionali; un **indice di Hirsch 43** (banca dati di riferimento Scopus, Author ID:57204922018); un numero totale di **citazioni 9395** (banca dati di riferimento Scopus); un numero **medio di citazioni per pubblicazione 146,8** (banca dati di riferimento Scopus); un «impact factor» totale e «impact factor» medio per pubblicazione,

calcolati in relazione all'anno della pubblicazione rispettivamente 870.3 e 14,7 (banca dati di riferimento Scopus).

La dott.ssa Bragazzi ha partecipato ai seguenti gruppi di ricerca nazionali ed internazionali: "Italian PBC Genetic Study Group" dal 2008; Commissione "Colangiocarcinoma" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) dal 2009; "Cancer Genome Atlas Research Network" dal 2017; "European Cholangiocarcinoma Network COST Action" dal 2020.

Prof Oliviero Riggio, presidente della Commissione

Valutazione sui titoli

La dott.ssa Maria Consiglia Bragazzi ha conseguito la Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (70/70 e lode discutendo una tesi su :“Colangiocarcinoma: fattori di rischio e patogenesi”, il dottorato di ricerca in Fisiopatologia Chirurgica ed Epatogastroenterologia (con giudizio ottimo) con un progetto su “Cancer stem cells e colangiocarcinoma” e l’Abilitazione scientifica nazionale 2018-2020 come Professore Associato Fascia II, settore concorsuale 06/D4, malattie cutanee, malattie infettive e malattie dell’apparato digerente, SSD MED/12 (3/3 soglie a giudizio unanime della commissione). Pertanto la candidata ha una formazione accademica perfettamente coerente col settore scientifico disciplinare ME D/12 e con i criteri del presente concorso.

La dott.ssa Maria Consiglia Bragazzi avendo svolto la seguente attività didattica nel corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia “E: didattica integrativa per i corsi integrati di Patologia Integrata III e Metodologia Medico Scientifica Integrata, modulo di Gastroenterologia (SSD: MED/12); affidamento dell’insegnamento di Gastroenterologia nel corso Integrato di Metodologia Medico Scientifica Clinica e di Patologia Integrata III; nonché attività di tutoraggio per gli assistenti in formazione della scuola di Malattie dell’Apparato Digerente della Sapienza di Roma presso il Polo Pontino dal 2018 ha una esperienza didattica e formativa coerente con gli obiettivi del SSD MED/12.

L’attività scientifica della dottoressa Bragazzi è perfettamente coerente con i criteri di valutazione del presente concorso avendo riguardato le malattie del fegato e delle vie biliari ed in particolare le malattie colestatiche ad eziologia autoimmune ed i tumori primitivi del fegato con particolare attenzione al colangiocarcinoma utilizzando sia metodiche cliniche che di laboratorio. La candidata ha una produzione scientifica eccellente, avendo pubblicato studi su riviste ad altissimo IF che hanno ricevuto molte citazioni come documentato dai parametri bibliometrici (un **indice di Hirsch 43**; numero totale delle **citazioni 9395**; numero **medio di citazioni per pubblicazione 146,8**; «impact factor» totale e «impact factor» medio per pubblicazione, calcolati in relazione all’anno della pubblicazione rispettivamente di 870.3 e 14,7. La dott.ssa Bragazzi dimostra una capacità di collaborazione scientifica eccellente, avendo partecipato ai seguenti gruppi di ricerca nazionali ed internazionali: ”Italian PBC Genetic Study Group”; Commissione “Colangiocarcinoma” dell’Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); “Cancer Genome Atlas Research Network” dal 2017 e “European Cholangiocarcinoma Network COST Action”.

Gli studi portati avanti dalla candidata vertono sull’epidemiologia e fattori di rischio e patogenesi del colangiocarcinoma nei quali ha effettuato ricerche cliniche, laboratoristiche, su modelli animali e cellule staminali. Ha altresì partecipato a studi sulle strategie diagnostico-terapeutiche del colangiocarcinoma umano attraverso la risposta delle colture cellulari sia *in vivo* che *in vitro*, a diversi farmaci tra i quali chemioterapici, metformina ed agonisti dell’FXR. Un secondo filone di ricerca ha riguardato le strategie diagnostico-terapeutiche e la patogenesi delle malattie colestatiche

autoimmuni (colangite sclerosante primitiva e colangite biliare primitiva) attraverso una collaborazione multicentrica con gruppi nazionali. Un ulteriore filone di ricerca è rappresentato dalle malattie del tubo digerente, dove la dottoressa Bragazzi ha collaborato in studi sulla patologia gastro-esofagea.

La candidata è stata insignita del premio di ricerca della Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), per la conduzione del progetto “*Isolamento e caratterizzazione delle cellule staminali tumorali del Colangiocarcinoma Intra ed Extra epatico*” del quale è stata la principale investigatrice nel 2012;

Anche l'attività congressuale è ampia e coerente con gli studi effettuati che sono stati presentati nei convegni delle principali associazioni epatologiche italiane e internazionali.

L'attività assistenziale clinica della Dottoressa Bragazzi è stata esercitata ininterrottamente, dal Luglio 2018 con la qualifica di dirigente medico di Primo Livello presso la UOC di Gastroenterologia universitaria del Polo Pontino della Sapienza, Ospedale SM Goretti. Nell'ambito di tale attività assistenziale ha svolto: attività **di caporeparto** con responsabilità diretta di gestione di pazienti complessi affetti da malattie dell'apparato digerente e del fegato; **servizio di guardia interdivisionale**; attività di **consulenza specialistica gastroenterologica ed epatologica**; attività **ambulatoriale e di day**.

PUBBLICAZIONI PRESENTATE:

1) Titolo: “AN INTERNATIONAL GENOME-WIDE META-ANALYSIS OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: NOVEL RISK LOCI AND CANDATE DRUGS.” Cordell H.J., Fryett J. J., Ueno K., Darlay R., Aiba Y., Hitomi Y., Kawashima M., Nishida N., Khor S., Gervais O., Kawai Y., Nagasaki M., Tokunaga K., Tang R., Shi Y., Li Z., Juran B.D., Atkinson E. J., Gerussi A., Carbone M., Asselta R., Cheung A., De Andreade M., Baras A., Horowitz J., Ferreira M. A. R., Sun D., E Jones D., Flack S., Spicer A., Mulcahy V.L., Byan J., Han Y., Sandford R. N., Lazaridis K.N., Amos C. I., Hirschfield G.M., Seldin M.F., Invernizzi P., Siminovitch. K. A., Ma X., Nakanuma M., Melle G.F., PBC Consortia, Canadian PBC Consortium, Chinese PBC Consortium, **Italian PBC Study Group**, Japan-PBC-GWAS Consortium, US PBC Consortium, UK-PBC Consortium. *J. Hepatol* 2021 Sep; 75(3):572-581. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.055. Epub 2021 May 23. **IF 25.083, Cit. 1**

Sintesi dello studio: Questo studio ha identificato ulteriori loci di rischio per la CBP, ha fornito una gerarchia di agenti che potrebbero essere sperimentati in questa condizione ed ha sottolineato il valore degli approcci genetici e genomici alla scoperta di nuovi farmaci.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

2) Titolo: “METFORMIN EXERTS ANTI-CANCEROGENIC EFFECTS AND REVERSES EPITHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION TRAIT IN PRIMARY HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA CELLS.” Di Matteo S., Nevi L., Overi D., Landolina N., Faccioli J., Giulitti F., Napoletano C., Oddi A., Marziani A.M., Costantini D., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Grazi G., Berloco P.B., Giuliante F., Donato G., Moretta L.,

Carpino G., Cardinale V., Gaudio E., Alvaro D. Scientific Reports, 2021, 11(1), 2557. DOI: 10.1038/S41598-021-81172-0 **IF 4.379, Cit. 4**

Sintesi dello studio: lo scopo del presente studio è stato quello di valutare gli effetti della metformina su colture primarie di CCA intraepatico umano in termini di proliferazione cellulare, apoptosi, invasione e migrazione, espressione di tratti dell'epitelio mesenchimale di transizione e segnalazione cellulare, tumorigenicità in vivo in xenotrapianti sottocutanei. Il principale risultato ottenuto indica che, il trattamento prolungato con Metformina, è in grado di invertire i tratti dell'epitelio mesenchimale di transizione nelle cellule di CCA intraepatico e questo potrebbe rappresentare un meccanismo principale dell'effetto antitumorale di questo farmaco.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

3) "X CHROMOSOME CONTRIBUTION TO GENETIC ARCHITECTURE OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS." Asselta R., Paraboschi E.M., Gerussi A., Cordell H.J., Mells G.F., Sandford R.N., Jones D.E., Nakamura M., Ueno K., Hitomi Y., Kawashima M., Nishida N., Tokunaga K., Nagasaki M., Tanaka A., Tang R., Li Z., Shi Y., Liu X., Xiong M., Hirschfield G., Siminovitch K.A., Canadian US PBC Consortium, **Italian PBC Genetics Study Group**, UK- PBC Consortium, Japan PBC-GWAS Consortium, Carbone M., Cardamone G., Duga S., Gershwin M.E., Seldin M.F., Invernizzi P. Gastroenterology, 2021 Jun, 160(7):2483-2495.e26. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.061. Epub 2021 Mar 4. **IF 22.682, Cit. 1**

Sintesi dello studio: Questo lavoro rappresenta il primo studio completo in cui, da un'analisi approfondita del cromosoma X, è emerso come un numero di geni, sia correlato alla PBC del contributo del cromosoma X alla genetica di una malattia epatica autoimmune e ha rivelato un nuovo locus significativo dell'intero genoma correlato alla PBC. La scoperta principale è stata comunque l'identificazione di un locus significativamente associato all'intero genoma, ovvero quello contrassegnato dal polimorfismo rs7059064.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

4) Titolo: "DCLK1, A PUTATIVE NOVEL STEM CELL MARKER IN HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA." Nevi L., Di Matteo S., Carpino G., Zizzari I., Safarikia S., Ambrosino V., Costantini D., Overi D., Giancotti A., Monti M., Bosco D., De Peppo V., Oddi A., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Faccioli J., Massironi S., Grazi G.L., Panici P.B., Berloco P.B., Giuliante F., Cardinale V., Invernizzi P., Caretti G., Gaudio E., Alvaro D. Hepatology 2021 Jan 73 (1): 144-159. Doi: 10.1002/hep.31571 PMID: 32978808 **IF 17.425 Cit.**

Sintesi dello studio: Scopo di questo studio è stato quello di valutare in vitro l'espressione e la funzione biologica della Doublecortin-like kinasi 1 (DCLK1) nel CCA intraepatico (iCCA) e nel CCA perilare (pCCA). La DCLK1 caratterizza una specifica sub popolazione di cancer stem cell CD133+ LGR5+ di iCCA e pCCA e la sua inibizione esercita effetti anti-neoplastici nelle colture

cellulari di CCA primarie. Il siero umano DCLK1 potrebbe rappresentare un biomarcatore sierico per la diagnosi precoce di CCA.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

5) Titolo: "ITALIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ON CHOLANGIOCARCINOMA – PART I: CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND STAGING." Cholangiocarcinoma Working Group* (*Alvaro D., Hassan C., Cardinale V., Carpino G., Fabris L., Gringeri E., Granata V., Mutignani M., Morement H., Giuliante F., Guglielmi A., Ridola L., Marzioni M., Grazi G., Guido M., Di Giulio E., Tonini G., Pantano F., Venere R., **Bragazzi M.C.**, Biancanello F., Faccioli J., Giannetti A., Cintolo M., Di Giunta M., Gambato M., Lasagni A., Izzo F., Avallone A., Banales J., Rossi M., Catalano C., Laghi A., D'Amati G., Mancino M.G. Dig Liver Dis. 2020 Nov; 52(11):1282-1293. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.045. Epub 2020. PMID: 32893173 **IF 4.088, Cit. 7**

Sintesi dello studio: Il progressivo aumento dell'incidenza e della mortalità del colangiocarcinoma registrato a livello mondiale negli ultimi due decenni e la necessità di chiarire vari aspetti della gestione clinica hanno spinto l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) a commissionare la stesura di linee guida dedicate in collaborazione con un gruppo di società scientifiche italiane. Queste linee guida sono state formulate in accordo con le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e sviluppate seguendo il metodo GRADE e relativi progressi. In questa prima parte ci si è occupati della classificazione, della diagnosi e della stadiazione.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista a impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

6) Titolo: "ITALIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ON CHOLANGIOCARCINOMA – PART II: TREATMENT." Cholangiocarcinoma Working Group* (*D. Alvaro, C. Hassan, V. Cardinale, G. Carpino, L. Fabris, E. Gringeri, V. Granata, M. Mutignani, H. Morement, F. Giuliante, A. Guglielmi, L. Ridola, M. Marzioni, G. Grazi, M. Guido, E. Di Giulio, G. Tonini, F. Pantano, R. Venere, **M. C. Bragazzi**, F. Biancanello, J. Faccioli, A. Giannetti, M. Cintolo, M. Di Giunta, M. Gambato, A. Lasagni, F. Izzo, A. Avallone, J. Banales, M. Rossi, C. Catalano, A. Laghi, G. D'Amati, M. G. Mancino. Dig Liver Dis. 2020 52(12): 1430-1442. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.030 PMID: 32952071 **IF 4.088**

Sintesi dello studio: Attualmente, l'unico trattamento curativo per il colangiocarcinoma è la resezione chirurgica, sebbene questo trattamento sia possibile in meno del 40% dei pazienti. Per i pazienti non resecabili, sono in corso progressi in termini di trattamenti locoregionali e chemioradiologici e terapie mirate, soprattutto nella definizione dei criteri di selezione dei pazienti. Questa seconda parte delle linee guida italiane del colangiocarcinoma, relative al trattamento, sono state formulate secondo le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e sviluppate secondo il metodo GRADE e relativi progressi.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista a impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la

candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

7) Titolo: "THE FXR AGONIST OBETHICOLIC ACID INHIBITS THE CANCEROGENIC POTENTIAL OF HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA". Di Matteo S., Nevi L., Costantini D., Overi D., Carpino G., Safarikia S., Giulitti F., Napoletano C., Manzi E., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Berloco P.B., Giuliente F., Grazi G., Giorgi A., Cardinale V., Adorini L., Gaudio E., Alvaro D. Plos One 2019 Jan 24; 14(1): 1-24 e0210077. Doi 10.1371 **IF 2.74, Cit. 17**

Sintesi dello studio: In questo studio è emerso che, il recettore farnesoide X (FXR), è down-regolato nelle cellule di colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) e la sua attivazione da parte dell'ocaliva (OCA) si traduce in effetti anticancerogeni contro le cellule iCCA mucinose e miste, sia in vitro che in vivo. Gli effetti dell'OCA predominano nelle cellule iCCA miste, in linea con la minore aggressività e la maggiore espressione di FXR in questo sottotipo di CCA. Questi risultati, che mostrano la capacità dell'OCA mediata da FXR di inibire la colangiocarcinogenesi, rappresentano la base per testare l'OCA negli studi clinici su pazienti con CCA.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto basso per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

8) Titolo: "AN INTEGRATED TCGA PAN-CANCER CLINICAL DATA RESOURCE TO DRIVE HIGH-QUALITY SURVIVAL OUTCOME ANALYTICS." Liu J., Lichtenberg T., Hoadley K.A., Poisson L.M., Lazar A.J., Cherniack A.D., Kovatich A.J., Benz C.C., Levine D.A., Lee A.V., Omberg L., Wolf D.M., Shriver C.D., Thorsson V.; **Cancer Genome Atlas Research Network**, Hu H. Cell. 2018 Apr 5;173(2):400-416.e11. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.052. **IF 36.216, Cit.686**

Sintesi dello studio: Per garantire l'uso corretto di un ampio set di dati clinici associati alle caratteristiche genomiche, è stato sviluppato un set di dati standardizzato denominato TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource (TCGA-CDR), che include quattro principali endpoint clinici. Oltre a descrivere in dettaglio le principali sfide e le limitazioni statistiche incontrate durante lo sforzo di integrazione dei dati clinici acquisiti, è stato presentato un riepilogo che include raccomandazioni sull'utilizzo degli endpoint per ciascun tipo di cancro.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

9) Titolo: "PRETREATMENT PREDICTION OF RESPONSE TO URSODEOXYCHOLIC ACID IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE UDCA RESPONSE SCORE." Carbone M., Nardi A., Flack S., Carpino G., Varvaropoulou N., Gavrilu C., Spicer A., Badrock J., Bernuzzi F., Cardinale V., Ainsworth H.F., Heneghan M.A., Thorburn D., Bathgate A., Jones R., Neuberger J.M., Battezzati P.M., Zuin M., Taylor-Robinson S., Donato M.F., Kirby J., Mitchell-Thain R., Floreani A., Sampaziotis F., Muratori L., Alvaro D.,

Marzioni M., Miele L., Marra F., Giannini E., Gaudio E., Ronca V., Bonato G., Cristoferi L., Malinverno F., Gerussi A., Stocken D.D., Cordell H.J., Hirschfield G.M., Alexander G.J., Sandford R.N., Jones D.E., Invernizzi P., Mells G.F.; **Italian PBC Study Group** and the UK– PBC Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;3(9):626-634. doi: 10.1016/S2468- 1253(18)30163-8. Epub 2018 Jul 13. **IF 12.856, Cit. 46**

Sintesi dello studio: Con questo studio è stato convalidato esternamente un modello basato su variabili pretrattamento che predice accuratamente la risposta UDCA. L'associazione con le caratteristiche istologiche fornisce validità facciale. Questo modello fornisce una base per esplorare approcci alternativi alla stratificazione del trattamento nei pazienti con colangite biliare primitiva.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

10) Titolo: “GENETICS ASSOCIATION ANALYSIS IDENTIFIES VARIANTS ASSOCIATED WITH DISEASE PROGRESSION IN PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS.” R. Alberts, E.M.G de Vries, E.C.Goode, X. Jiang, F. Sampaziotis, K. Rombouts, K. Böttcher, T. Folseraas, T.J. Weismüller, A.L. Mason, W. Wang, G. Alexander, D. Alvaro, A. Bergquist, N.K. Björkström, U. Beuers, E. Björnsson, K.M. Boberg, C.L. Bowlus, **M.C. Bragazzi**, M. Carbone, O. Chazouillères, A. Cheung, G. Dalekos, J. Eaton, B. Eksteen, D. Ellinghaus, M. Färkkilä, E.A.M. Festen, A. Floreani, I. Franceschet, D.N. Gotthardt, G.M. Hirschfield, B.V. Hoek, K. Holm, S. Hohenester, J.R. Hov, F. Imhann, P. Invernizzi, B.D. Juran, H. Lenzen, W. Lieb, J.Z.Liu, H.U. Marschall, M. Marzioni, E. Melum, P. Milkiewicz, T. Müller, A. Pares, C. Rupp, C. Rust, R.N.Sandford, C. Schramm, S. Schreiber, E. Schrupf, M.S. Silverberg, B. Srivastava, M. Sterneck, A.Teufel, L. Vallier, J. Verheij, A.V. Vila, B. Vries, K. Zachou; International PSC Study Group, The UK PSC Consortium, R.W. Chapman, M.P. Manns, M. Pinzani, S.M. Rushbrook, K.N. Lazaridis, A. Franke, C.A. Anderson, T.H. Karlsen, C.Y. Ponsioen, R.K. Weersma. *Gut* 2018 67(8) pp 1517-1524. pii: gutjnl-2016-313598. doi: 10.1136/gutjnl-2016- 313598. **IF 17.943, Cit. 21**

Sintesi dello studio: Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare le varianti genetiche associate alla progressione della malattia PSC e allo sviluppo di complicanze.

E' stata presentata un'ampia coorte internazionale di pazienti affetti da CSP e sono stati riportati loci genetici associati a progressione della CSP. Per la sopravvivenza libera da trapianto di fegato, è stato identificato un segnale significativo a livello del genoma e dimostrato l'espressione del gene candidato RSPO3 in cellule effettrici chiave residenti nel fegato.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

11) Titolo: “MACHINE LEARNING IDENTIFIES STEMNESS FEATURES ASSOCIATED WITH ONCOGENIC DEDIFFERENTIATION.” Malta T.M., Sokolov A., Gentles A.J., Burzykowski T., Poisson L., Weinstein J.N., Kamińska B., Huelsken J., Omberg L., Gevaert O., Colaprico A., Czerwińska P., Mazurek S., Mishra L., Heyn H., Krasnitz A., Godwin A.K., Lazar

A.J.; *Cancer Genome Atlas Research Network*, Stuart M.J., Hoadley K.A., Laird P.W., Noushmehr H., Wiznerowicz M. Cell. 2018 Apr 5;173(2):338-354.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.034. **IF 36.216, Cit.329**

Sintesi dello studio:

Con questo studio, sono stati forniti, nuovi indici di staminalità per valutare il grado di dedifferenziazione oncogenica. Attraverso l'utilizzo di un innovativo algoritmo di apprendimento automatico di regressione logistica di una classe (OCLR) per estrarre set di caratteristiche trascrittomiche ed epigenetiche derivate da cellule staminali pluripotenti non trasformate e dalla loro progenie differenziata, si è stati in grado di identificare meccanismi biologici precedentemente sconosciuti associati allo stato oncogenico dedifferenziato. E' stato scoperto che il fenotipo oncogeno dedifferenziato era generalmente più prominente nei tumori metastatici. L'applicazione degli indici di staminalità ai dati di singole cellule ha rivelato modelli di eterogeneità molecolare intratumorale. Infine, gli indici hanno consentito l'identificazione di nuovi bersagli e possibili terapie mirate finalizzate alla differenziazione del tumore.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

12) Titolo: "CELL-OF-ORIGIN PATTERNS DOMINATE THE MOLECULAR CLASSIFICATION OF 10,000 TUMORS FROM 33 TYPES OF CANCER." Hoadley K.A., Yau C., Hinoue T., Wolf D.M., Lazar A.J., Drill E., Shen R., Taylor A.M., Cherniack A.D., Thorsson V., Akbani R., Bowlby R., Wong C.K., Wiznerowicz M., Sanchez-Vega F., Robertson A.G., Schneider B.G., Lawrence M.S., Noushmehr H., Malta T.M.; *Cancer Genome Atlas Network*, Stuart J.M., Benz C.C., Laird P.W. Cell. 2018 Apr 5;173(2):291-304.e6. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.022. **IF 36.216, Cit.604**

Sintesi dello studio: Sono state effettuate analisi molecolari integrative complete del set completo di tumori in The Cancer Genome Atlas (TCGA), composto da circa 10.000 campioni e che rappresentano 33 tipi di cancro. E' stato eseguito il clustering molecolare utilizzando dati su aneuploidia a livello di braccio cromosomico, ipermetilazione del DNA, livelli di espressione di mRNA e miRNA e array di proteine a fase inversa, di cui tutti, ad eccezione dell'aneuploidia, hanno rivelato clustering principalmente organizzato da istologia, tessuto tipo o origine anatomica. L'influenza del tipo cellulare era evidente nel clustering basato sulla metilazione del DNA, anche dopo aver escluso siti con metilazione specifica del tipo di tessuto preesistente nota. Il raggruppamento integrativo ha ulteriormente enfatizzato il ruolo dominante dei modelli delle cellule di origine. Le somiglianze molecolari tra i tipi di cancro correlati istologicamente o anatomicamente forniscono una base per una focalizzazione analisi pan-tumorali, come i tumori pan-gastrointestinali, pan-ginecologici, pan-rene e pan-squamosi, e quelli legati alle caratteristiche staminali, che a loro volta possono informare le strategie per il futuro sviluppo terapeutico.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

13) Titolo: “TGF- β SIGNALING IS AN EFFECTIVE TARGET TO IMPAIRE SURVIVAL AND INDUCE APOPTOSIS OF HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA CELLS: A STUDY OF HUMAN PRIMARY CELLS CULTURES”. Lustrì A.M., Di Matteo S., Fraveto A., Costantini D., Cantafora A., Napoletano C., **Bragazzi M.C.**, Giuliani F., De Rose A.M., Berloco P.B., Grazi G.L., Carpino G., Alvaro D. PLoS One 2017 Sep. 5; 12 (9) doi: 10.1371/journal.pone.0183932. eCollection 2017. **IF 2.766, Cit.20**

Sintesi dello studio: In questo studio, sono stati valutati gli effetti antitumorali di CX-4945, un inibitore della caseina chinasi-2 (CK2) che blocca l'EMT indotto da TGF- β 1; e LY2157299, un inibitore della chinasi del recettore I del TGF- β in colture primarie di CCA umano con diversi livelli di espressione del tratto dell'epitelio mesenchimale di transizione (EMT), sono stati valutati. E' stato dimostrato che CX4945 e LY2157299 esercitano effetti antitumorali rilevanti ma distinti contro le cellule CCA umane, con CX4945 che agisce sulla vitalità cellulare e sull'apoptosi e LY2157299 che compromette la migrazione cellulare. Questi risultati suggeriscono che prendere di mira la segnalazione TGF- β con una combinazione di CX-4945 e LY2157299 potrebbe avere potenziali benefici nel trattamento del CCA umano.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto basso per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

14) Titolo: “INTEGRATIVE GENOMIC ANALYSIS OF CHOLANGIOCARCINOMA IDENTIFIES DISTINCT IDH-MUTANT MOLECULAR PROFILES”. Farshidfar F., Zheng S., Gingras M.C., Newton Y., Shih J., Gordon Robertson A., Hinoue T., Hoadley K.A., Gibb E.A., Roszik J., Covington K.R., Wu C.C., Shinbrot E., Stransky N., Hegde A., Yang J.D., Reznik E., Sadeghi S., Sekhar Pedamallu C., Ojesina A.I., Hess J.M., Auman J.T., Rhie S.K., Bowlby R., Borad M.J., **The Cancer Genome Atlas Network**, Zhu A.X., Stuart J.M., Sander C., Akbani R., Cherniack A.D., Deshpande V., Mounajjed T., Foo W.C., Torbenson M.S., Kleiner D.E., Laird P.W., Wheeler D.A., McRee A.J., Bathe O.F., Andersen J.B., Bardeesy N., Roberts L.R., and Kwong L.N.. Cell Rep 18, 2780-2794. Marsh 14, 2017. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.008 Jun 2017, doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.033. **IF 8.032, Cit.185**

Sintesi dello studio: In questo studio viene descritta l'analisi integrata di mutazioni somatiche, espressione di RNA, numero di copie e metilazione del DNA di un insieme di casi di colangiocarcinoma prevalentemente intraepatici ed è stato proposto uno schema di classificazione molecolare. E' stato identificato un sottotipo arricchito di mutante IDH con caratteristiche molecolari distinte tra cui bassa espressione di modificatori della cromatina, elevata espressione di geni mitocondriali e aumento del numero di copie del DNA mitocondriale. E' stato osservato che le mutazioni IDH sono associate ad uno spettro istologico ampliato di tumori epatici con caratteristiche molecolari che si stratificano con i colangiocarcinomi.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

15) Titolo: “SENSITIVITY OF HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA SUBTYPES TO CHEMOTHERAPEUTICS AND MOLECULAR TARGETED AGENTS: A STUDY ON PRIMARY CELL CULTURES”. Fraveto A., Cardinale V., **Bragazzi M.C.**, Giuliante F., De Rose A.M., Grazi G., Napoletano C., Semeraro R., Lustri A.M., Costantini D., Nevi L., Di Matteo S., Renzi A., Carpino G., Gaudio E., Alvaro D. PlosOne 2015 Nov 16. doi: 10.1371/journal.pone.0142124. eCollection 2015. **IF 3.057, Cit.21**

Sintesi dello studio: In questo studio sono state preparate colture primarie di colangiocarcinoma intraepatico mucinoso e misto (IH-CCA) isolate da campioni chirurgici (N. 18 pazienti con IHCCA) e valutate per la proliferazione cellulare (saggio MTS) e l'apoptosi (Caspasi 3) dopo incubazione (72 ore) con concentrazioni crescenti di diversi farmaci. In vivo, sono stati valutati xenotrapianti di tumore umano sottocutaneo. E' stato osservato che, l'IH-CCA mucinoso e misto, sono caratterizzati da una diversa sensibilità ai farmaci. Cisplatino, Abraxane e l'inibitore MEK 1/2, Selumetinib sono risultati essere più attivi contro l'IH-CCA mucinoso mentre, la combinazione Gemcitabina, Gemcitabina-Cisplatino, l'anticorpo bloccante c-erbB2 e bestatin funzionano meglio contro l'IH-CCA misto. Sorprendentemente, un doppio inibitore PI3-chinasi/mTOR, sia in vitro che in vivo, esercita effetti antiproliferativi importanti sia contro l'IH-CCA mucinoso che misto.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

16) Titolo: “INTERNATIONAL GENOME-WIDE META-ANALYSIS IDENTIFIES NEW PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS RISK LOCI AND TARGETABLE PATHOGENIC PATHWAY”. Cordell H.J., Han Y., Mells G.F., Li Y., Hirschfield G.M., Greene C.S., Xie G., Juran B.D., Zhu D., Qian D.C., Floyd J.A.B., Morley K.I., Prati D., Lleo A., Cusi D., Canadian-US PBC Consortium, **Italian PBC Genetics Study Group**, UK-PBC Consortium, M.E. Gershwin, C.A. Anderson, K.N. Lazaridis, P.Invernizzi, M.F. Seldin, R.N. Sandford, C.I. Amos, K.A. Siminovitch. Nature Communications. 2015 Sep 22. doi: 10.1038/ncomms9019. **IF 11.329, Cit.131**

Sintesi dello studio: La cirrosi biliare primitiva (CBP) è una classica malattia epatica autoimmune per la quale manca un'efficace terapia immunomodulante. Questo studio consiste in una metanalisi sulla scoperta di un set di dati relativi a studi di associazione genomici di soggetti europei (n=2.764 casi e 10.475 controlli) seguiti dalla validazione genetica in una coorte indipendente (n=3.716 casi e 4.261 controlli). Sono stati scoperti e validati sei loci a rischio di sviluppo di colangite biliare primitiva precedentemente sconosciuti (P combinato $<5 \times 10^{-8}$) ed è stato utilizzato un percorso d'analisi per identificare la segnalazione JAK-STAT/IL12/IL27 ed il percorso citochina-citochina, per le quali esistono terapie rilevanti.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

17) Titolo: “PROFILES OF CANCER STEM CELL SUBPOPULATIONS IN CHOLANGIOCARCINOMAS”. Cardinale V., Renzi A., Carpino G., Torrice A., **Bragazzi M.C.**, Giuliante F., De Rose A.M., Fraveto A., Onori P., Napoletano C., Franchitto A., Cantafora A.,

Grazi G., Caporsao N., D'Argenio G., Alpini G., Reid L.M., Gaudio E. and Alvaro D. Am J Pathol. 2015 Apr 16, 185(6): 1124-39 doi: 10.1016/j.ajpath.2015.02.010. **IF 4.206, Cit.58**

Sintesi dello studio: In questo studio si è proceduto alla caratterizzazione delle cellule staminali tumorali (CSC) nei sottotipi di colangiocarcinoma (CCA) e ne è stato valutato il loro potenziale cancerogeno. I marcatori di CSC sono stati studiati in 25 CCA umani in colture primarie ed in linee cellulari stabilite. Il potenziale cancerogeno è stato valutato in vitro o in topi xenotrapiantati dopo iniezione sottocute o intraepatica in topi normali e cirrotici (indotti da tetracloruro di carbonio). È stato osservato che le CSC costituivano più del 30% della massa tumorale ed il CCA umano è ricco di CSC il che implica che le cellule staminali siano alla base di tale patologia. Le sottopopolazioni CSC generano diversi tipi di cancro a seconda del microambiente in cui si trovano ed è stato osservato che riproducono il CCA umano quando iniettate in fegati cirrotici.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

18) Titolo: "PATHWAY-BASED ANALYSIS OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES". Kar S.P., Seldin M.F., Chen W., Lu E., Hirschfield G.M., Invernizzi P., Heathcote J., Cusi D., *The Italian PBC Genetics Study Group*, Gershwin M.E., Siminovitch K.A. and Amos C.I. Genes and Immunity. 2013 Apr; 14(3):179-86 doi:10.1038/gene.2013.1. Epub 2013 Feb 7. **IF 3.789, Cit.45**

Sintesi dello studio: In questo studio è stato applicato il test di combinazione lineare recentemente sviluppato per i pathway di set di dati estrapolati dagli studi di associazione genomica (GWAS) per la colangite biliare primitiva (PBC) in soggetti italiani e canadesi. Della Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes e dei pathway BioCarta testati, 25 pathway nel dataset italiano (449 casi, 940 controlli) e 26 pathway nel dataset canadese (530 casi, 398 controlli) sono risultati essere associati al rischio di PBC ($P < 0.05$). Dopo la correzione avvenuta per confronti multipli, solo gli otto pathway più significativi nel set di dati italiano presentavano una $FDR < 0.05$ con un segnale del fattore di necrosi tumorale/segnalazione che è emerso come miglior pathway ($P = 7,38 \times 10^{-4}$, $FDR = 0,18$). Due pathway il fosfatidilinositol signaling e l'hedgehog signaling, sono stati replicati in entrambi i set di dati ($P < 0.05$) e sottoposti a due ulteriori test di pathway complementari. Entrambi i pathway di segnale sono rimasti significativi nei set di dati italiani circa l'analisi dell'arricchimento del set di geni modificati ($P < 0.05$). Questi risultati hanno pertanto evidenziato delle forti e nuove associazioni tra i pathway e la predisposizione ereditaria alla PBC; ciò potrebbe fornire nuove informazioni sull'eziologia della PBC.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

19) Titolo: "CLASSICAL HLA-DRB1 AND DPB1 ALLELES ACCOUNT FOR HLA ASSOCIATIONS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS". Invernizzi P., Ransom M., Raychaudhury S., Kosoy R., Lleo A., Shigeta R., Franke A., Bossa F., Amos C.I., Gregersen P.K.,

Siminovitch K.A., Cusi D., de Bakker P.I.W., Podda M., Gershwin M.E., Seldin M.F. and *The Italian PBC Genetics Study Group*. Genes and Immunity. 2012 Sep; 13(6) :461-8 doi : 10.1038/gene.2012.17 Epub 2012 May 10. *IF 3.675, Cit.54*

Sintesi dello studio: La predisposizione alla colangite biliare primitiva (PBC) è fortemente associata ai polimorfismi della regione dell'antigene leucocitario umano (HLA). Per determinare se le associazioni possono essere spiegate dalle determinanti di HLA classiche, sono stati studiati in Italia, 676 casi e 1440 controlli genotipizzati con densi polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) per i quali sono stati imputati gli alleli HLA classici e gli amminoacidi. In questo studio è stato dimostrato che i segnali HLA possono essere attribuiti ai classici geni DRB1 e DPB1. Questi risultati definiscono meglio l'associazione della PBC con HLA e supportano specificamente il ruolo dei classici geni e alleli HLA-DRB1 e DPB1 nella predisposizione alla PBC.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

20) Titolo: "CHOLANGIOCARCINOMA IN ITALY: A NATIONAL SURVEY ON CLINICAL CHARACTERISTICS, DIAGNOSTIC MODALITIES AND TREATMENT. RESULTS FROM THE "CHOLANGIOCARCINOMA" COMMITTEE OF THE ITALIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE." Alvaro D., *Bragazzi M.C.*, Benedetti A., Fabris L., Fava G., Invernizzi P., Marzioni M., Nuzzo G., Strazzabosco M., Stroffolini T. and from the AISF "Cholangiocarcinoma" committee. Digestive and Liver Disease. June 2011 on line. 43 (2011) 60-65. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.002 *IF 3.054, Cit.35*

Sintesi dello studio: Lo scopo di questo studio è stato, attraverso una indagine nazionale condotta in Italia mediante un questionario, quello di valutare le caratteristiche cliniche del colangiocarcinoma intraepatico (IH-CCA) e del colangiocarcinoma extraepatico (EH-CCA). Sono stati presi in esame 218 colangiocarcinomi di cui il 47% è risultato essere EH-CCA ed il 53% IH-CCA. Ciò che è stato osservato è che, in Italia l'IH-CCA è gestito con la stessa frequenza dell'EH-CCA. Rispetto all'EH-CCA, l'IH-CCA si manifesta ad una più giovane età, è più frequentemente associato alla cirrosi epatica ed ha spesso un riscontro accidentale in quanto il soggetto è asintomatico. Al contrario, la maggior parte degli EH-CCA alla diagnosi si manifesta con ittero. La gestione diagnostica del colangiocarcinoma richiede tempo, è onerosa ed il trattamento chirurgico curativo è applicabile più frequentemente nell'IH-CCA.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

CONSISTENZA COMPLESSIVA DELLA PRODUZIONE SCIENTIFICA:

Valutazione sulla produzione complessiva

La candidata ha una produzione scientifica eccellente, avendo pubblicato studi su riviste ad altissimo IF che hanno ricevuto molte citazioni come documentato dai parametri bibliometrici (un **indice di Hirsch 43**; numero totale delle **citazioni 9395**; numero **medio di citazioni per pubblicazione 146,8**; «impact factor» totale e «impact factor» medio per pubblicazione, calcolati in relazione all'anno della pubblicazione rispettivamente di 870.3 e 14,7. La dott.ssa Bragazzi dimostra una capacità di

collaborazione scientifica eccellente, avendo partecipato ai seguenti gruppi di ricerca nazionali ed internazionali: "Italian PBC Genetic Study Group"; Commissione "Colangiocarcinoma" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); "Cancer Genome Atlas Research Network" dal 2017 e "European Cholangiocarcinoma Network COST Action".

GIUDIZIO COLLEGALE

La dott.ssa Maria Consiglia Bragazzi ha conseguito la Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (70/70 e lode discutendo una tesi su "Colangiocarcinoma: fattori di rischio e patogenesi", il dottorato di ricerca in Fisiopatologia Chirurgica ed Epatogastroenterologia (con giudizio ottimo) con un progetto su "Cancer stem cells e colangiocarcinoma" e l'Abilitazione scientifica nazionale 2018-2020 come Professore Associato Fascia II, settore concorsuale 06/D4, malattie cutanee, malattie infettive e malattie dell'apparato digerente, SSD MED/12 (3/3 soglie a giudizio unanime della commissione). Pertanto la candidata ha una formazione accademica perfettamente coerente col settore scientifico disciplinare ME D/12 e con i criteri del presente concorso.

La dott.ssa Maria Consiglia Bragazzi avendo svolto la seguente attività didattica nel corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia "E: didattica integrativa per i corsi integrati di Patologia Integrata III e Metodologia Medico Scientifica Integrata, modulo di Gastroenterologia (SSD: MED/12); affidamento dell'insegnamento di Gastroenterologia nel corso Integrato di Metodologia Medico Scientifica Clinica e di Patologia Integrata III; nonché attività di tutoraggio per gli assistenti in formazione della scuola di Malattie dell'Apparato Digerente della Sapienza di Roma presso il Polo Pontino dal 2018 ha una esperienza didattica e formativa coerente con gli obiettivi del SSD MED/12.

L'attività scientifica della dottoressa Bragazzi è perfettamente coerente con i criteri di valutazione del presente concorso avendo riguardato le malattie del fegato e delle vie biliari ed in particolare le malattie colestatiche ad eziologia autoimmune ed i tumori primitivi del fegato con particolare attenzione al colangiocarcinoma utilizzando sia metodiche cliniche che di laboratorio. La candidata ha una produzione scientifica eccellente, avendo pubblicato studi su riviste ad altissimo IF che hanno ricevuto molte citazioni come documentato dai parametri bibliometrici (un **indice di Hirsch 43**; numero totale delle **citazioni 9395**; numero **medio di citazioni per pubblicazione 146,8**; «impact factor» totale e «impact factor» medio per pubblicazione, calcolati in relazione all'anno della pubblicazione rispettivamente di 870.3 e 14,7. La dott.ssa Bragazzi dimostra una capacità di collaborazione scientifica eccellente, avendo partecipato ai seguenti gruppi di ricerca nazionali ed internazionali: "Italian PBC Genetic Study Group"; Commissione "Colangiocarcinoma" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); "Cancer Genome Atlas Research Network" dal 2017 e "European Cholangiocarcinoma Network COST Action".

Gli studi portati avanti dalla candidata vertono sull'epidemiologia e fattori di rischio e patogenesi del colangiocarcinoma nei quali ha effettuato ricerche cliniche, laboratoristiche, su modelli animali e cellule staminali. Ha altresì partecipato a studi sulle strategie diagnostico-terapeutiche del colangiocarcinoma umano attraverso la risposta delle colture cellulari sia *in vivo* che *in vitro*, a diversi farmaci tra i quali chemioterapici, metformina ed agonisti dell'FXR. Un secondo filone di ricerca ha riguardato le strategie diagnostico-terapeutiche e la patogenesi delle malattie colestatiche autoimmuni (colangite sclerosante primitiva e colangite biliare primitiva) attraverso una collaborazione multicentrica con gruppi nazionali. Un ulteriore filone di ricerca è rappresentato dalle malattie del tubo digerente, dove la dottoressa Bragazzi ha collaborato in studi sulla patologia gastro-esofagea.

La candidata è stata insignita del premio di ricerca della Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), per la conduzione del progetto “*Isolamento e caratterizzazione delle cellule staminali tumorali del Colangiocarcinoma Intra ed Extra epatico*” del quale è stata la principale investigatrice nel 2012;

Anche l’attività congressuale è ampia e coerente con gli studi effettuati che sono stati presentati nei convegni delle principali associazioni epatologiche italiane e internazionali.

L’attività assistenziale clinica della Dottoressa Bragazzi è stata esercitata ininterrottamente, dal Luglio 2018 con la qualifica di dirigente medico di Primo Livello presso la UOC di Gastroenterologia universitaria del Polo Pontino della Sapienza, Ospedale SM Goretti. Nell’ambito di tale attività assistenziale ha svolto: attività **di caporeparto** con responsabilità diretta di gestione di pazienti complessi affetti da malattie dell’apparato digerente e del fegato; **servizio di guardia interdivisionale**; attività di **consulenza specialistica gastroenterologica ed epatologica**; attività **ambulatoriale e di day**.

PUBBLICAZIONI PRESENTATE:

1) Titolo: “AN INTERNATIONAL GENOME-WIDE META-ANALYSIS OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: NOVEL RISK LOCI AND CANDATE DRUGS.” Cordell H.J., Fryett J. J., Ueno K., Darlay R., Aiba Y., Hitomi Y., Kawashima M., Nishida N., Khor S., Gervais O., Kawai Y., Nagasaki M., Tokunaga K., Tang R., Shi Y., Li Z., Juran B.D., Atkinson E. J., Gerussi A., Carbone M., Asselta R., Cheung A., De Andreade M., Baras A., Horowitz J., Ferreira M. A. R., Sun D., E Jones D., Flack S., Spicer A., Mulcahy V.L., Byan J., Han Y., Sandford R. N., Lazaridis K.N., Amos C. I., Hirschfield G.M., Seldin M.F., Invernizzi P., Siminovitch. K. A., Ma X., Nakanuma M., Melle G.F., PBC Consortia, Canadian PBC Consortium, Chinese PBC Consortium, **Italian PBC Study Group**, Japan-PBC-GWAS Consortium, US PBC Consortium, UK-PBC Consortium. *J. Hepatol* 2021 Sep; 75(3):572-581. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.055. Epub 2021 May 23. **IF 25.083, Cit. 1**

Sintesi dello studio: Questo studio ha identificato ulteriori loci di rischio per la CBP, ha fornito una gerarchia di agenti che potrebbero essere sperimentati in questa condizione ed ha sottolineato il valore degli approcci genetici e genomici alla scoperta di nuovi farmaci.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L’oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

2) Titolo: “METFORMIN EXERTS ANTI-CANCEROGENIC EFFECTS AND REVERSES EPITHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION TRAIT IN PRIMARY HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA CELLS.” Di Matteo S., Nevi L., Overi D., Landolina N., Faccioli J., Giulitti F., Napoletano C., Oddi A., Marziani A.M., Costantini D., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Grazi G., Berloco P.B., Giuliantè F., Donato G., Moretta L., Carpino G., Cardinale V., Gaudio E., Alvaro D. *Scientific Reports*, 2021, 11(1), 2557. DOI: 10.1038/S41598-021-81172-0 **IF 4.379, Cit. 4**

Sintesi dello studio: lo scopo del presente studio è stato quello di valutare gli effetti della metformina su colture primarie di CCA intraepatico umano in termini di proliferazione cellulare, apoptosi, invasione e migrazione, espressione di tratti dell’epitelio mesenchimale di transizione e segnalazione cellulare, tumorigenicità in vivo in xenotrapianti sottocutanei. Il principale risultato ottenuto indica che, il trattamento prolungato con Metformina, è in grado di invertire i tratti dell’epitelio

mesenchimale di transizione nelle cellule di CCA intraepatico e questo potrebbe rappresentare un meccanismo principale dell'effetto antitumorale di questo farmaco.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

3) "X CHROMOSOME CONTRIBUTION TO GENETIC ARCHITECTURE OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS." Asselta R., Paraboschi E.M., Gerussi A., Cordell H.J., Mells G.F., Sandford R.N., Jones D.E., Nakamura M., Ueno K., Hitomi Y., Kawashima M., Nishida N., Tokunaga K., Nagasaki M., Tanaka A., Tang R., Li Z., Shi Y., Liu X., Xiong M., Hirschfield G., Siminovitch K.A., Canadian US PBC Consortium, *Italian PBC Genetics Study Group*, UK- PBC Consortium, Japan PBC-GWAS Consortium, Carbone M., Cardamone G., Duga S., Gershwin M.E., Seldin M.F., Invernizzi P. *Gastroenterology*, 2021 Jun, 160(7):2483-2495.e26. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.061. Epub 2021 Mar 4. *IF 22.682, Cit. 1*

Sintesi dello studio: Questo lavoro rappresenta il primo studio completo in cui, da un'analisi approfondita del cromosoma X, è emerso come un numero di geni, sia correlato alla PBC del contributo del cromosoma X alla genetica di una malattia epatica autoimmune e ha rivelato un nuovo locus significativo dell'intero genoma correlato alla PBC. La scoperta principale è stata comunque l'identificazione di un locus significativamente associato all'intero genoma, ovvero quello contrassegnato dal polimorfismo rs7059064.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

4) Titolo: "DCLK1, A PUTATIVE NOVEL STEM CELL MARKER IN HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA." Nevi L., Di Matteo S., Carpino G., Zizzari I., Safarikia S., Ambrosino V., Costantini D., Overi D., Giancotti A., Monti M., Bosco D., De Peppo V., Oddi A., De Rose A.M., Melandro F., *Bragazzi M.C.*, Faccioli J., Massironi S., Grazi G.L., Panici P.B., Berloco P.B., Giuliante F., Cardinale V., Invernizzi P., Caretti G., Gaudio E., Alvaro D. *Hepatology* 2021 Jan 73 (1): 144-159. Doi: 10.1002/hep.31571 PMID: 32978808 *IF 17.425 Cit.*

Sintesi dello studio: Scopo di questo studio è stato quello di valutare in vitro l'espressione e la funzione biologica della Doublecortin-like kinasi 1 (DCLK1) nel CCA intraepatico (iCCA) e nel CCA perilare (pCCA). La DCLK1 caratterizza una specifica sub popolazione di cancer stem cell CD133+ LGR5+ di iCCA e pCCA e la sua inibizione esercita effetti anti-neoplastici nelle colture cellulari di CCA primarie. Il siero umano DCLK1 potrebbe rappresentare un biomarcatore sierico per la diagnosi precoce di CCA.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

5) Titolo: "ITALIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ON CHOLANGIOCARCINOMA – PART I: CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND STAGING." Cholangiocarcinoma Working Group* (*Alvaro D., Hassan C., Cardinale V., Carpino G., Fabris L., Gringeri E., Granata V., Mutignani M., Morement H., Giuliante F., Guglielmi A., Ridola L., Marzioni M., Grazi G., Guido

M., Di Giulio E., Tonini G., Pantano F., Venere R., **Bragazzi M.C.**, Biancanello F., Faccioli J., Giannetti A., Cintolo M., Di Giunta M., Gambato M., Lasagni A., Izzo F., Avallone A., Banales J., Rossi M., Catalano C., Laghi A., D'Amati G., Mancino M.G. Dig Liver Dis. 2020 Nov; 52(11):1282-1293. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.045. Epub 2020. PMID: 32893173 **IF 4.088, Cit. 7**

Sintesi dello studio: Il progressivo aumento dell'incidenza e della mortalità del colangiocarcinoma registrato a livello mondiale negli ultimi due decenni e la necessità di chiarire vari aspetti della gestione clinica hanno spinto l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) a commissionare la stesura di linee guida dedicate in collaborazione con un gruppo di società scientifiche italiane. Queste linee guida sono state formulate in accordo con le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e sviluppate seguendo il metodo GRADE e relativi progressi. In questa prima parte ci si è occupati della classificazione, della diagnosi e della stadiazione.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista a impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

6) Titolo: "ITALIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ON CHOLANGIOCARCINOMA – PART II: TREATMENT." Cholangiocarcinoma Working Group* (*D. Alvaro, C. Hassan, V. Cardinale, G. Carpino, L. Fabris, E. Gringeri, V. Granata, M. Mutignani, H. Morement, F. Giuliante, A. Guglielmi, L. Ridola, M. Marzioni, G. Grazi, M. Guido, E. Di Giulio, G. Tonini, F. Pantano, R. Venere, **M. C. Bragazzi**, F. Biancanello, J. Faccioli, A. Giannetti, M. Cintolo, M. Di Giunta, M. Gambato, A. Lasagni, F. Izzo, A. Avallone, J. Banales, M. Rossi, C. Catalano, A. Laghi, G. D'Amati, M. G. Mancino. Dig Liver Dis. 2020 52(12): 1430-1442. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.030 PMID: 32952071 **IF 4.088**

Sintesi dello studio: Attualmente, l'unico trattamento curativo per il colangiocarcinoma è la resezione chirurgica, sebbene questo trattamento sia possibile in meno del 40% dei pazienti. Per i pazienti non resecabili, sono in corso progressi in termini di trattamenti locoregionali e chemioradiologici e terapie mirate, soprattutto nella definizione dei criteri di selezione dei pazienti. Questa seconda parte delle linee guida italiane del colangiocarcinoma, relative al trattamento, sono state formulate secondo le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e sviluppate secondo il metodo GRADE e relativi progressi.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista a impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

7) Titolo: "THE FXR AGOINST OBETHICOLIC ACID INHIBITS THE CANCEROGENIC POTENTIAL OF HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA". Di Matteo S., Nevi L., Costantini D., Overi D., Carpino G., Safarikia S., Giulitti F., Napoletano C., Manzi E., De Rose A.M., Melandro F., **Bragazzi M.C.**, Berloco P.B., Giuliante F., Grazi G., Giorgi A., Cardinale V., Adorini L., Gaudio E., Alvaro D. Plos One 2019 Jan 24; 14(1): 1-24 e0210077. Doi 10.1371 **IF 2.74, Cit. 17**

Sintesi dello studio: In questo studio è emerso che, il recettore farnesoide X (FXR), è down-regolato nelle cellule di colangiocarcinoma intraepatico (iCCA) e la sua attivazione da parte dell'ocaliva (OCA) si traduce in effetti anticancerogeni contro le cellule iCCA mucinose e miste, sia in vitro che in vivo. Gli effetti dell'OCA predominano nelle cellule iCCA miste, in linea con la minore aggressività e la maggiore espressione di FXR in questo sottotipo di CCA. Questi risultati, che

mostrano la capacità dell'OCA mediata da FXR di inibire la colangiocarcinogenesi, rappresentano la base per testare l'OCA negli studi clinici su pazienti con CCA.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto basso per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

8) Titolo: "AN INTEGRATED TGCA PAN-CANCER CLINICAL DATA RESOURCE TO DRIVE HIGH-QUALITY SURVIVAL OUTCOME ANALYTICS." Liu J., Lichtenberg T., Hoadley K.A., Poisson L.M., Lazar A.J., Cherniack A.D., Kovatich A.J., Benz C.C., Levine D.A., Lee A.V., Omberg L., Wolf D.M., Shriver C.D., Thorsson V.; *Cancer Genome Atlas Research Network*, Hu H. Cell. 2018 Apr 5;173(2):400-416.e11. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.052. **IF 36.216, Cit.686**

Sintesi dello studio: Per garantire l'uso corretto di un ampio set di dati clinici associati alle caratteristiche genomiche, è stato sviluppato un set di dati standardizzato denominato TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource (TCGA-CDR), che include quattro principali endpoint clinici. Oltre a descrivere in dettaglio le principali sfide e le limitazioni statistiche incontrate durante lo sforzo di integrazione dei dati clinici acquisiti, è stato presentato un riepilogo che include raccomandazioni sull'utilizzo degli endpoint per ciascun tipo di cancro.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

9) Titolo: "PRETREATMENT PREDICTION OF RESPONSE TO URSODEOXYCHOLIC ACID IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE UDCA RESPONSE SCORE." Carbone M., Nardi A., Flack S., Carpino G., Varvaropoulou N., Gavrilu C., Spicer A., Badrock J., Bernuzzi F., Cardinale V., Ainsworth H.F., Heneghan M.A., Thorburn D., Bathgate A., Jones R., Neuberger J.M., Battezzati P.M., Zuin M., Taylor-Robinson S., Donato M.F., Kirby J., Mitchell-Thain R., Floreani A., Sampaziotis F., Muratori L., Alvaro D., Marzoni M., Miele L., Marra F., Giannini E., Gaudio E., Ronca V., Bonato G., Cristoferi L., Malinverno F., Gerussi A., Stocken D.D., Cordell H.J., Hirschfield G.M., Alexander G.J., Sandford R.N., Jones D.E., Invernizzi P., Mells G.F.; *Italian PBC Study Group* and the UK-PBC Consortium. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;3(9):626-634. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30163-8. Epub 2018 Jul 13. **IF 12.856, Cit. 46**

Sintesi dello studio: Con questo studio è stato convalidato esternamente un modello basato su variabili pretrattamento che predice accuratamente la risposta UDCA. L'associazione con le caratteristiche istologiche fornisce validità facciale. Questo modello fornisce una base per esplorare approcci alternativi alla stratificazione del trattamento nei pazienti con colangite biliare primitiva.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

10) Titolo: "GENETICS ASSOCIATION ANALYSIS IDENTIFIES VARIANTS ASSOCIATED WITH DISEASE PROGRESSION IN PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS." R. Alberts, E.M.G de Vries, E.C.Goode, X. Jiang, F. Sampaziotis, K. Rombouts, K. Böttcher, T. Folseraas, T.J. Weismüller, A.L. Mason, W. Wang, G. Alexander, D. Alvaro, A. Bergquist, N.K. Björkström, U. Beuers, E. Björnsson, K.M. Boberg, C.L. Bowlus, *M.C. Bragazzi*, M. Carbone, O. Chazouillères,

A. Cheung, G. Dalekos, J. Eaton, B. Eksteen, D. Ellinghaus, M. Färkkilä, E.A.M. Festen, A. Floreani, I. Franceschet, D.N. Gotthardt, G.M. Hirschfield, B.V. Hoek, K. Holm, S. Hohenester, J.R. Hov, F. Imhann, P. Invernizzi, B.D. Juran, H. Lenzen, W. Lieb, J.Z.Liu, H.U. Marschall, M. Marzioni, E. Melum, P. Milkiewicz, T. Müller, A. Pares, C. Rupp, C. Rust, R.N.Sandford, C. Schramm, S. Schreiber, E. Schrumpf, M.S. Silverberg, B. Srivastava, M. Sterneck, A. Teufel, L. Vallier, J. Verheij, A.V. Vila, B. Vries, K. Zachou; International PSC Study Group, The UK PSC Consortium, R.W. Chapman, M.P. Manns, M. Pinzani, S.M. Rushbrook, K.N. Lazaridis, A. Franke, C.A. Anderson, T.H. Karlsen, C.Y. Ponsioen, R.K. Weersma. *Gut* 2018 67(8) pp 1517-1524. pii: gutjnl-2016-313598. doi: 10.1136/gutjnl-2016- 313598. **IF 17.943, Cit. 21**

Sintesi dello studio: Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare le varianti genetiche associate alla progressione della malattia PSC e allo sviluppo di complicanze. E' stata presentata un'ampia coorte internazionale di pazienti affetti da CSP e sono stati riportati loci genetici associati a progressione della CSP. Per la sopravvivenza libera da trapianto di fegato, è stato identificato un segnale significativo a livello del genoma e dimostrato l'espressione del gene candidato RSPO3 in cellule effettrici chiave residenti nel fegato.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

11) Titolo: "MACHINE LEARNING IDENTIFIES STEMNESS FEATUERS ASSOCIATED WITH ONCOGENIC DEDIFFERENTIATION." Malta T.M., Sokolov A., Gentles A.J., Burzykowski T., Poisson L., Weinstein J.N., Kamińska B., Huelsken J., Omberg L., Gevaert O., Colaprico A., Czerwińska P., Mazurek S., Mishra L., Heyn H., Krasnitz A., Godwin A.K., Lazar A.J.; *Cancer Genome Atlas Research Network*, Stuart M.J., Hoadley K.A., Laird P.W., Noushmehr H., Wiznerowicz M. *Cell*. 2018 Apr 5;173(2):338-354.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.034. **IF 36.216, Cit.329**

Sintesi dello studio:

Con questo studio, sono stati forniti, nuovi indici di staminalità per valutare il grado di dedifferenziazione oncogenica. Attraverso l'utilizzo di un innovativo algoritmo di apprendimento automatico di regressione logistica di una classe (OCLR) per estrarre set di caratteristiche trascrittomiche ed epigenetiche derivate da cellule staminali pluripotenti non trasformate e dalla loro progenie differenziata, si è stati in grado di identificare meccanismi biologici precedentemente sconosciuti associati allo stato oncogenico dedifferenziato. E' stato scoperto che il fenotipo oncogeno dedifferenziato era generalmente più prominente nei tumori metastatici. L'applicazione degli indici di staminalità ai dati di singole cellule ha rivelato modelli di eterogeneità molecolare intratumorale. Infine, gli indici hanno consentito l'identificazione di nuovi bersagli e possibili terapie mirate finalizzate alla differenziazione del tumore.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

12) Titolo: "CELL-OF-ORIGIN PATTERNS DOMINATE THE MOLECULAR CLASSIFICATION OF 10,000 TUMORS FROM 33 TYPES OF CANCER." Hoadley K.A., Yau C., Hinoue T., Wolf D.M., Lazar A.J., Drill E., Shen R., Taylor A.M., Cherniack A.D., Thorsson

V., Akbani R., Bowlby R., Wong C.K., Wiznerowicz M., Sanchez-Vega F., Robertson A.G., Schneider B.G., Lawrence M.S., Noushmehr H., Malta T.M.; *Cancer Genome Atlas Network*, Stuart J.M., Benz C.C., Laird P.W. Cell. 2018 Apr 5;173(2):291-304.e6. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.022. **IF 36.216, Cit.604**

Sintesi dello studio: Sono state effettuate analisi molecolari integrative complete del set completo di tumori in The Cancer Genome Atlas (TCGA), composto da circa 10.000 campioni e che rappresentano 33 tipi di cancro. E' stato eseguito il clustering molecolare utilizzando dati su aneuploidia a livello di braccio cromosomico, ipermetilazione del DNA, livelli di espressione di mRNA e miRNA e array di proteine a fase inversa, di cui tutti, ad eccezione dell'aneuploidia, hanno rivelato clustering principalmente organizzato da istologia, tessuto tipo o origine anatomica. L'influenza del tipo cellulare era evidente nel clustering basato sulla metilazione del DNA, anche dopo aver escluso siti con metilazione specifica del tipo di tessuto preesistente nota. Il raggruppamento integrativo ha ulteriormente enfatizzato il ruolo dominante dei modelli delle cellule di origine. Le somiglianze molecolari tra i tipi di cancro correlati istologicamente o anatomicamente forniscono una base per una focalizzazione analisi pan-tumorali, come i tumori pan-gastrointestinali, pan-ginecologici, pan-rene e pan-squamosi, e quelli legati alle caratteristiche staminali, che a loro volta possono informare le strategie per il futuro sviluppo terapeutico.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

13) Titolo: "TGF- β SIGNALING IS AN EFFECTIVE TARGET TO IMPAIRE SURVIVAL AND INDUCE APOPTOSIS OF HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA CELLS: A STUDY OF HUMAN PRIMARY CELLS CULTURES". Lustrì A.M., Di Matteo S., Fraveto A., Costantini D., Cantafora A., Napoletano C., **Bragazzi M.C.**, Giuliani F., De Rose A.M., Berloco P.B., Grazi G.L., Carpino G., Alvaro D. PLoS One 2017 Sep. 5; 12 (9) doi: 10.1371/journal.pone.0183932. eCollection 2017. **IF 2.766, Cit.20**

Sintesi dello studio: In questo studio, sono stati valutati gli effetti antitumorali di CX-4945, un inibitore della caseina chinasi-2 (CK2) che blocca l'EMT indotto da TGF- β 1; e LY2157299, un inibitore della chinasi del recettore I del TGF- β in colture primarie di CCA umano con diversi livelli di espressione del tratto dell'epitelio mesenchimale di transizione (EMT), sono stati valutati. E' stato dimostrato che CX4945 e LY2157299 esercitano effetti antitumorali rilevanti ma distinti contro le cellule CCA umane, con CX4945 che agisce sulla vitalità cellulare e sull'apoptosi e LY2157299 che compromette la migrazione cellulare. Questi risultati suggeriscono che prendere di mira la segnalazione TGF- β con una combinazione di CX-4945 e LY2157299 potrebbe avere potenziali benefici nel trattamento del CCA umano.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto basso per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

14) Titolo: "INTEGRATIVE GENOMIC ANALYSIS OF CHOLANGIOCARCINOMA IDENTIFIES DISTINCT IDH-MUTANT MOLECULAR PROFILES". Farshidfar F., Zheng S., Gingras M.C., Newton Y., Shih J., Gordon Robertson A., Hinoue T., Hoadley K.A., Gibb E.A.,

Roszik J., Covington K.R., Wu C.C., Shinbrot E., Stransky N., Hegde A., Yang J.D., Reznik E., Sadeghi S., Sekhar Pedamallu C., Ojesina A.I., Hess J.M., Auman J.T., Rhie S.K., Bowlby R., Borad M.J., *The Cancer Genome Atlas Network*, Zhu A.X., Stuart J.M., Sander C., Akbani R., Cherniack A.D., Deshpande V., Mounajjed T., Foo W.C., Torbenson M.S., Kleiner D.E., Laird P.W., Wheeler D.A., McRee A.J., Bathe O.F., Andersen J.B., Bardeesy N., Roberts L.R., and Kwong L.N.. Cell Rep 18, 2780-2794. Marsh 14, 2017. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.008 Jun 2017, doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.033. **IF 8.032, Cit.185**

Sintesi dello studio: In questo studio viene descritta l'analisi integrata di mutazioni somatiche, espressione di RNA, numero di copie e metilazione del DNA di un insieme di casi di colangiocarcinoma prevalentemente intraepatici ed è stato proposto uno schema di classificazione molecolare. E' stato identificato un sottotipo arricchito di mutante IDH con caratteristiche molecolari distinte tra cui bassa espressione di modificatori della cromatina, elevata espressione di geni mitocondriali e aumento del numero di copie del DNA mitocondriale. E' stato osservato che le mutazioni IDH sono associate ad uno spettro istologico ampliato di tumori epatici con caratteristiche molecolari che si stratificano con i colangiocarcinomi.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

15) Titolo: "SENSITIVITY OF HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA SUBTYPES TO CHEMOTHERAPEUTICS AND MOLECULAR TARGETED AGENTS: A STUDY ON PRIMARY CELL CULTURES". Fraveto A., Cardinale V., **Bragazzi M.C.**, Giuliani F., De Rose A.M., Grazi G., Napoletano C., Semeraro R., Lustrì A.M., Costantini D., Nevi L., Di Matteo S., Renzi A., Carpino G., Gaudio E., Alvaro D. PlosOne 2015 Nov 16. doi: 10.1371/journal.pone.0142124. eCollection 2015. **IF 3.057, Cit.21**

Sintesi dello studio: In questo studio sono state preparate colture primarie di colangiocarcinoma intraepatico mucinoso e misto (IH-CCA) isolate da campioni chirurgici (N. 18 pazienti con IHCCA) e valutate per la proliferazione cellulare (saggio MTS) e l'apoptosi (Caspasi 3) dopo incubazione (72 ore) con concentrazioni crescenti di diversi farmaci. In vivo, sono stati valutati xenotrapianti di tumore umano sottocutaneo. E' stato osservato che, l'IH-CCA mucinoso e misto, sono caratterizzati da una diversa sensibilità ai farmaci. Cisplatino, Abraxane e l'inibitore MEK 1/2, Selumetinib sono risultati essere più attivi contro l'IH-CCA mucinoso mentre, la combinazione Gemcitabina, Gemcitabina-Cisplatino, l'anticorpo bloccante c-erbB2 e bestatin funzionano meglio contro l'IH-CCA misto. Sorprendentemente, un doppio inibitore PI3-chinasi/mTOR, sia in vitro che in vivo, esercita effetti antiproliferativi importanti sia contro l'IH-CCA mucinoso che misto.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

16) Titolo: "INTERNATIONAL GENOME-WIDE META-ANALYSIS IDENTIFIES NEW PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS RISK LOCI AND TARGETABLE PATHOGENIC PATHWAY". Cordell H.J., Han Y., Mells G.F., Li Y., Hirschfield G.M., Greene C.S., Xie G., Juran B.D., Zhu D., Qian D.C., Floyd J.A.B., Morley K.I., Prati D., Lleo A., Cusi D., Canadian-US PBC Consortium, **Italian PBC Genetics Study Group**, UK-PBC Consortium, M.E. Gershwin, C.A. Anderson, K.N. Lazaridis, P. Invernizzi, M.F. Seldin, R.N. Sandford, C.I. Amos, K.A. Siminovich. Nature Communications. 2015 Sep 22. doi: 10.1038/ncomms9019. **IF 11.329, Cit.131**

Sintesi dello studio: La cirrosi biliare primitiva (CBP) è una classica malattia epatica autoimmune per la quale manca un'efficace terapia immunomodulante. Questo studio consiste in una metanalisi sulla scoperta di un set di dati relativi a studi di associazione genomica di soggetti europei (n=2.764 casi e 10.475 controlli) seguiti dalla validazione genetica in una coorte indipendente (n=3.716 casi e 4.261 controlli). Sono stati scoperti e validati sei loci a rischio di sviluppo di colangite biliare primitiva precedentemente sconosciuti (P combinato $<5 \times 10^{-8}$) ed è stato utilizzato un percorso d'analisi per identificare la segnalazione JAK-STAT/IL12/IL27 ed il percorso citochina-citochina, per le quali esistono terapie rilevanti.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista di alto impatto per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

17) Titolo: "PROFILES OF CANCER STEM CELL SUBPOPULATIONS IN CHOLANGIOCARCINOMAS". Cardinale V., Renzi A., Carpino G., Torrice A., *Bragazzi M.C.*, Giuliante F., De Rose A.M., Fraveto A., Onori P., Napoletano C., Franchitto A., Cantafora A., Grazi G., Caporsao N., D'Argenio G., Alpini G., Reid L.M., Gaudio E. and Alvaro D. *Am J Pathol.* 2015 Apr 16, 185(6): 1124-39 doi: 10.1016/j.ajpath.2015.02.010. **IF 4.206, Cit.58**

Sintesi dello studio: In questo studio si è proceduto alla caratterizzazione delle cellule staminali tumorali (CSC) nei sottotipi di colangiocarcinoma (CCA) e ne è stato valutato il loro potenziale cancerogeno. I marcatori di CSC sono stati studiati in 25 CCA umani in colture primarie ed in linee cellulari stabilite. Il potenziale cancerogeno è stato valutato in vitro o in topi xenotrapantati dopo iniezione sottocute o intraepatica in topi normali e cirrotici (indotti da tetracloruro di carbonio). È stato osservato che le CSC costituiscono più del 30% della massa tumorale ed il CCA umano è ricco di CSC il che implica che le cellule staminali siano alla base di tale patologia. Le sottopopolazioni CSC generano diversi tipi di cancro a seconda del microambiente in cui si trovano ed è stato osservato che riproducono il CCA umano quando iniettate in fegati cirrotici.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

18) Titolo: "PATHWAY-BASED ANALYSIS OF PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES". Kar S.P., Seldin M.F., Chen W., Lu E., Hirschfield G.M., Invernizzi P., Heathcote J., Cusi D., *The Italian PBC Genetics Study Group*, Gershwin M.E., Siminovitch K.A. and Amos C.I. *Genes and Immunity.* 2013 Apr; 14(3):179-86 doi:10.1038/gene.2013.1. Epub 2013 Feb 7. **IF 3.789, Cit.45**

Sintesi dello studio: In questo studio è stato applicato il test di combinazione lineare recentemente sviluppato per i pathway di set di dati estrapolati dagli studi di associazione genomica (GWAS) per la colangite biliare primitiva (PBC) in soggetti italiani e canadesi. Della Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes e dei pathway BioCarta testati, 25 pathway nel dataset italiano (449 casi, 940 controlli) e 26 pathway nel dataset canadese (530 casi, 398 controlli) sono risultati essere associati al rischio di PBC ($P < 0.05$). Dopo la correzione avvenuta per confronti multipli, solo gli otto pathway più significativi nel set di dati italiano presentavano una FDR < 0.05 con un segnale del fattore di necrosi tumorale/segnalazione che è emerso come miglior pathway ($P = 7,38 \times 10^{-4}$, FDR = 0,18). Due pathway il fosfatidilinositol signaling e l'hedgehog signaling, sono stati replicati in entrambi i set di dati ($P < 0.05$) e sottoposti a due ulteriori test di pathway complementari. Entrambi i pathway di

segnale sono rimasti significativi nei set di dati italiani circa l'analisi dell'arricchimento del set di geni modificati ($P < 0.05$). Questi risultati hanno pertanto evidenziato delle forti e nuove associazioni tra i pathway e la predisposizione ereditaria alla PBC; ciò potrebbe fornire nuove informazioni sull'eziologia della PBC.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

19) Titolo: "CLASSICAL HLA-DRB1 AND DPB1 ALLELES ACCOUNT FOR HLA ASSOCIATIONS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS". Invernizzi P., Ransom M., Raychaudhury S., Kosoy R., Lleo A., Shigeta R., Franke A., Bossa F., Amos CI, Gregersen P.K., Siminovitch K.A., Cusi D., de Bakker P.I.W., Podda M., Gershwin M.E., Seldin M.F. and *The Italian PBC Genetics Study Group*. Genes and Immunity. 2012 Sep; 13(6) :461-8 doi : 10.1038/gene.2012.17 Epub 2012 May 10. *IF 3.675, Cit.54*

Sintesi dello studio: La predisposizione alla colangite biliare primitiva (PBC) è fortemente associata ai polimorfismi della regione dell'antigene leucocitario umano (HLA). Per determinare se le associazioni possono essere spiegate dalle determinanti di HLA classiche, sono stati studiati in Italia, 676 casi e 1440 controlli genotipizzati con densi polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) per i quali sono stati imputati gli alleli HLA classici e gli amminoacidi. In questo studio è stato dimostrato che i segnali HLA possono essere attribuiti ai classici geni DRB1 e DPB1. Questi risultati definiscono meglio l'associazione della PBC con HLA e supportano specificamente il ruolo dei classici geni e alleli HLA-DRB1 e DPB1 nella predisposizione alla PBC.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

20) Titolo: "CHOLANGIOCARCINOMA IN ITALY: A NATIONAL SURVEY ON CLINICAL CHARACTERISTICS, DIAGNOSTIC MODALITIES AND TREATMENT. RESULTS FROM THE "CHOLANGIOCARCINOMA" COMMITTEE OF THE ITALIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE." Alvaro D., *Bragazzi M.C.*, Benedetti A., Fabris L., Fava G., Invernizzi P., Marzioni M., Nuzzo G., Strazzabosco M., Stroffolini T. and from the AISF "Cholangiocarcinoma" committee. Digestive and Liver Disease. June 2011 on line. 43 (2011) 60-65. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.002 *IF 3.054, Cit.35*

Sintesi dello studio: Lo scopo di questo studio è stato, attraverso una indagine nazionale condotta in Italia mediante un questionario, quello di valutare le caratteristiche cliniche del colangiocarcinoma intraepatico (IH-CCA) e del colangiocarcinoma extraepatico (EH-CCA). Sono stati presi in esame 218 colangiocarcinomi di cui il 47% è risultato essere EH-CCA ed il 53% IH-CCA. Ciò che è stato osservato è che, in Italia l'IH-CCA è gestito con la stessa frequenza dell'EH-CCA. Rispetto all'EH-CCA, l'IH-CCA si manifesta ad una più giovane età, è più frequentemente associato alla cirrosi epatica ed ha spesso un riscontro accidentale in quanto il soggetto è asintomatico. Al contrario, la maggior parte degli EH-CCA alla diagnosi si manifesta con ittero. La gestione diagnostica del colangiocarcinoma richiede tempo, è onerosa ed il trattamento chirurgico curativo è applicabile più frequentemente nell'IH-CCA.

Si tratta di lavoro originale multicentrico pubblicato su rivista ad impatto medio per la comunità scientifica del settore condotto con rigore metodologico e scientifico, in cui la candidata ha svolto un ruolo di partecipante. L'oggetto del lavoro è coerente con il settore scientifico disciplinare MED/12 Gastroenterologia.

CONSISTENZA COMPLESSIVA DELLA PRODUZIONE SCIENTIFICA:

Valutazione sulla produzione complessiva

La candidata ha una produzione scientifica eccellente, avendo pubblicato studi su riviste ad altissimo IF che hanno ricevuto molte citazioni come documentato dai parametri bibliometrici (un **indice di Hirsch 43**; numero totale delle **citazioni 9395**; numero **medio di citazioni per pubblicazione 146,8**; «impact factor» totale e «impact factor» medio per pubblicazione, calcolati in relazione all'anno della pubblicazione rispettivamente di 870.3 e 14,7. La dott.ssa Bragazzi dimostra una capacità di collaborazione scientifica eccellente, avendo partecipato ai seguenti gruppi di ricerca nazionali ed internazionali: "Italian PBC Genetic Study Group"; Commissione "Colangiocarcinoma" dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); "Cancer Genome Atlas Research Network" dal 2017 e "European Cholangiocarcinoma Network COST Action".

La Commissione termina i propri lavori alle ore 14,15

Letto, approvato e sottoscritto.

Firma del Commissari

.....
.....
.....