



REPORT ANNO 2016

Sommario

1. MEMBRI E SUPPORTERS DELLA FONDAZIONE	2
2. ORGANI DI GESTIONE	2
3. PERSONALE	3
4. ATTIVITA' ISTITUZIONALE	4
5. COOPERAZIONE INTERNAZIONALE	6
6. ATTIVITA' DIDATTICA	6
6.1 Lezioni frontali	6
6.2 Tesi di laurea	8
6.3 Tesi di dottorato	9
7. SEMINARI E CONGRESSI INDETTI DALLA FONDAZIONE	9
7.1 Yellow Seminars	9
7.2 Convegni	10
7.3 Riunione Comitato Scientifico FIF	10
8. ATTIVITA' DI RICERCA	11
8.1 Progetti di ricerca finanziati	11
8.2 Attività di ricerca in corso	12
8.3 Premi, borse di studio, other funding sources	13
8.4 Start-up: Bilimetrix Srl	14
9. PRESENTAZIONI A CONGRESSI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI	16
9.1 Presentazioni Poster	16
9.2 Presentazioni orali	17
9.3 Pubblicazioni abstract	18
9.4 Interventi del Prof. Tiribelli	18
10. PUBBLICAZIONI	19
10.1 Full papers (peer reviewed journals)	19
10.2 Review articles and editorials	21
10.3 Chapters on books	21
11. ATTIVITA' CLINICA	22
11.1 Day Hospital Epatologico	22
11.2 HCV e nuovi farmaci antivirali	23
11.3 SILIMET	24
12. RER-Rete Epatologica Regionale	25
13. RASSEGNA STAMPA	25



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

1. MEMBRI E SUPPORTERS DELLA FONDAZIONE

Membri Promotori:

- La Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia
- Il Consorzio per l' Area di Ricerca Scientifica e Tecnologica di Trieste
- L' Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste
- L' Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
- L'Università degli Studi di Trieste
- La Meda Pharma SpA

Membri Aderenti, oltre a numerose persone fisiche:

- Il Consorzio per il Centro di Biomedicina Molecolare
- La TBS Group
- Il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano
- L'Università degli Studi di Udine

Supporters:

ABBVIE (contributo 5000€ per l'organizzazione degli Yellow Seminars)

Fondazione Cassa di Risparmio di Trieste (contributo 36.000€ per acquisto strumenti di laboratorio)

2. ORGANI DI GESTIONE

Sono organi della Fondazione:

- Il Consiglio di Indirizzo
- Il Consiglio di Gestione
- Il Collegio dei Revisori
- Il Comitato Scientifico
- Il Presidente della Fondazione

In conformità agli scopi statutari, il Consiglio di Indirizzo determina gli obiettivi e i programmi della FIF e verifica i risultati complessivi della gestione della Fondazione.

Al Consiglio di Indirizzo vi partecipa un rappresentante di ogni membro promotore, eccezion fatta per la Regione FVG che da statuto ha diritto di nominarne due.

Il Consiglio di Gestione provvede all'amministrazione e alla gestione della Fondazione nell'ambito dei piani, dei progetti e delle linee di bilancio approvati dal Consiglio di Indirizzo.



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

Il Collegio dei Revisori si occupa della verifica della gestione finanziaria, delle scritture contabili e dei flussi di cassa e redige apposite relazioni a corredo del bilancio preventivo e consuntivo.

Il Comitato Scientifico, presieduto dal prof. Tiribelli, organizza e controlla lo sviluppo dell'attività scientifica e culturale della Fondazione e si riunisce una volta all'anno.

Composizione Organi su sezione Amministrazione Trasparente <http://www.fegato.it>

3. PERSONALE

Direttore scientifico

Prof. Claudio Tiribelli

Staff permanente Scientifico e Clinico

Cristina Bellarosa, Basic Deputy Director and Senior scientist

Silvia Gazzin, Senior scientist

Natalia Rosso, Senior scientist

Saveria Lory Crocè, Professore associato e Clinical Deputy Director (CPF)

Flora Masutti, Dirigente medico (CPF)

Cristiana Abazia, Dirigente medico (CPF)

Staff permanente Tecnico Amministrativo

Sabrina Corsucci, Amministrazione

Sandra Leal, Tecnico di laboratorio

Post - dottorati

Pablo Giraudi, borsa Veronesi, febbraio 2016 - febbraio 2017

Devis Pascut, tempo determinato NECTE, gennaio-giugno

Devis Pascut, tempo determinato FIF, luglio-dicembre

Mohammed Qaisiya, borsa Form. AREA, settembre 2015-agosto 2016

Caecilia Hapsari Sukowati, collaboratrice UNITS gennaio-settembre

Matteo Dal Ben, borsa UniTs, decreto 1198, prot. no 29039, Dic. 2016 - marzo

2017.

Dottorandi in Biomedicina Molecolare, Università degli Studi di Trieste

Veronica Marin, FIF/NIH, III anno (29° ciclo)

Eleonora Vianello, UNITS/FIF, III anno (29° ciclo)

Carla Chackevicius, MAE, II anno (30° ciclo)

Rusdina Bte Ladju, LPDP, I anno (31° ciclo)

Yogi Muhammad Pratama, LPDP, I anno (32° ciclo)

Tirocinanti in tesi

Rosario Bongiovanni, marzo 2016-marzo 2017

Corrado Conti, marzo-dicembre 2016

Paula Mardesic, marzo 2016-luglio 2017



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

Carol Piani, novembre 2015-dicembre 2016

Nicole Parmesan, ottobre 2016-marzo 2017

Borsisti

Andrea Barchetti, NIH, gennaio-dicembre

Sofia Yareth Ornelas Arroyo, UNAM-CLIDO, Messico, novembre 2015
- ottobre 2016

An Luong Bac, FIF, Vietnam, settembre-dicembre 2016

Collaboratori amministrativi

Lucia Napoli, tirocinio PIPOL, giugno 2015-aprile 2016,

Lucia Napoli, tempo determinato maggio-novembre 2016

4. ATTIVITA' ISTITUZIONALE

12/02/2016 Presentazione Istituzionale della FIF al Liceo Scientifico "M. Grigoletti" di Pordenone in collaborazione con Area di Ricerca. Gli argomenti esposti sono stati:

- Descrizione delle attività di ricerca della FIF (Natalia Rosso)
- Presentazione di Bilimetrix: Traslazione della ricerca alla diagnosi (Carlos Coda Zabetta)
- Presentazione Progetto finanziato dalla Fondazione Veronesi "Traslazione dei risultati di ricerca di base alla pratica clinica - L'importanza dei bio-marcatore" (Pablo Giraudi)

21/04/2016 Presentazione Istituzionale della FIF all' Istituto Statale di Istruzione Superiore "Malignani" di Udine in collaborazione con Area di Ricerca. Gli argomenti esposti sono stati:

- Descrizione delle attività di ricerca della FIF (Eleonora Vianello)
- Presentazione Progetto finanziato dalla Fondazione Veronesi "Traslazione dei risultati di ricerca di base alla pratica clinica - L'importanza dei bio-marcatore" (Pablo Giraudi)

23-25/09/16 Partecipazione della FIF a Trieste NEXT 2016

LA FIF ha partecipato in vari modi a questo importante evento di divulgazione scientifica:

- All'interno del Bio-High-Tech Companies' Day sono stati presentati tre progetti proposti o realizzati insieme ad enti di ricerca e imprese del territorio regionale:
 - La dott.ssa Natalia Rosso ha presentato il progetto "Piattaforma eHealth, dalla nutrigenetica alla nutraceutica oltre" di cui insieme a FIF sono stati partner TBS GROUP, UNIV TS, IRCCS BURLO, UNIV UD e CBM;
 - Il dott Devis Pascut ha presentato il progetto SERMI4Cancer - Surface enhanced Raman microRNA per la diagnosi e management del cancro elaborato da FIF insieme a Dott. DINO PALADIN, INSIEL Mercato, , UNIV TS, CBM



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

- Il dott. Carlos Coda Zabetta ha presentato il progetto “Sviluppo di Test in Vitro per la diagnosi precoce della deficienza di G6PD” elaborato in collaborazione tra FIF e Bilimetrix;
- All'interno dello Spazio AREA LAB nel Gazebo AREA Science Park Piazza Unità d'Italia:
 - La dott.ssa Natalia Rosso ha tenuto una conversazione dal titolo: “Nuove tecnologie e obesità infantile: un legame imperfetto”

18/10/2016 Partecipazione della FIF al Convegno Science Meets Regions, Aula del Consiglio Regionale, Trieste.

Science meets regions è un'evento promosso dal Joint Research Centre (Centro comune di ricerca) della Commissione europea, in collaborazione con il Comitato delle Regioni, e dal Consiglio regionale del FVG. I suoi risultati saranno illustrati alle Istituzioni europee: il 7 novembre al Comitato delle Regioni e il giorno dopo al Parlamento europeo. Filo conduttore è l'invecchiamento attivo. In questo contesto, la Regione FVG ha approvato una specifica legge sull'invecchiamento attivo, la n. 22 del 2014. Science meets Regions nasce per promuovere un processo decisionale basato sulle evidenze che colleghino il mondo della scienza a quello della politica e lo specifico tema dell'invecchiamento attivo è stato assegnato alla nostra Regione per avviare un dialogo tra scienza e politica, con l'obiettivo di sviluppare strumenti e interventi nell'ambito delle politiche di settore. Tre le aree sulle quali è stata coinvolta la comunità scientifica: salute, tecnologie, capitale umano e sociale. Per ciascuna sono stati prodotti studi e ricerche che sono stati presentati al convegno dai rappresentanti delle principali istituzioni scientifiche della regione. All'incontro ha preso parte Ulla Engelmann, che è a capo dell'unità relazioni inter-istituzionali, internazionali e affari esteri del Joint Research Centre della Commissione europea.

La FIF è stata rappresentata dalla dott.ssa Cristina Bellarosa. Il suggerimento offerto ai policy maker è stato quello di investire nella ricerca di base e traslazionale al fine di prevenire le malattie legate all'invecchiamento. Circa l'8% della popolazione generale è costituita da individui con sindrome di Gilbert che presentano livelli di bilirubina leggermente superiori alla norma. Per le capacità antiossidanti della bilirubina, questi individui hanno una minor incidenza di alcune malattie legate all'invecchiamento (malattie cardiovascolari, diabete, sindrome metabolica e alcuni tipi di cancro). La ricerca in questo campo potrebbe permettere di estendere i vantaggi di cui sono portatori i Gilbert ad una popolazione più ampia.



5. COOPERAZIONE INTERNAZIONALE

Nel 2016 la Fondazione ha proseguito con successo le attività di cooperazione internazionale già avviate con gli storici Paesi partner:

- ARGENTINA
- INDONESIA
- MESSICO
- VIETNAM
- INDIA
- BRASILE
- USA

Sottolineando ancora una volta la vocazione internazionale in ambito formativo e scientifico, nel 2016 grazie agli accordi internazionali preesistenti diversi ricercatori hanno trascorso un periodo presso la FIF per svolgere attività di ricerca. Di seguito i loro nomi:

- i. Yareth Sofia Ornelas Arroyo (Messico) - Novembre 2015/Ottobre 2016
- ii. An Luon Bac (Vietnam) - Settembre/Dicembre 2016;
- iii. Muhammad Yogi Pratama (Indonesia) - Ottobre 2016
- iv. Sean Riordan (Usa) - Novembre/Dicembre 2016

6. ATTIVITA' DIDATTICA

6.1 Lezioni frontali

Prof. Claudio Tiribelli

Ruolo: Professore Ordinario

Corso di laurea: [ME03] MEDICINA E CHIRURGIA

Titolo del corso: 936ME - C.I. FISIOPATOLOGIA E PATOLOGIA INTEGRATA 1- Unità

didattica: GASTROENTEROLOGIA [MED/12]

Dr.ssa Flora Masutti

Corso di laurea: [ME13] TECNICHE DI LABORATORIO BIOMEDICO (ABILITANTE ALLA PROFESSIONE SANITARIA DI TECNICO DI LABORATORIO BIOMEDICO)

Titolo del corso: METODOLOGIE DIAGNOSTICHE DI BIOCHIMICA CLINICA

Attività di tutoraggio per studenti di medicina, scuola di specializzazione di medicina interna, medicina dello sport, nefrologia e radiologia



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

Prof.ssa Saveria Lory Crocè

Ruolo: Professore Associato

Corso di laurea: [ME03] MEDICINA E CHIRURGIA

Titolo del corso: 936ME - C.I. FISIOPATOLOGIA E PATOLOGIA INTEGRATA 1- Unità

didattica: GASTROENTEROLOGIA [MED/12]

Corso di laurea: [ME13] TECNICHE DI LABORATORIO BIOMEDICO (ABILITANTE ALLA PROFESSIONE SANITARIA DI TECNICO DI LABORATORIO BIOMEDICO)

Titolo del corso: METODOLOGIE DIAGNOSTICHE DI BIOCHIMICA CLINICA

Attività di tutoraggio per studenti di medicina, scuola di specializzazione di medicina interna, medicina dello sport, nefrologia e radiologia.

Referente di sede aggregata per la scuola di specializzazione in Gastroenterologia, capofila Verona.

Dott.sse Natalia Rosso e Veronica Marin

Lezione FLASH FORWARD 4*

*Il progetto Flash Forward 4 è un progetto speciale gestito dalle tre Università regionali, l'Università di Trieste, di Udine e la SISSA, in collaborazione con gli istituti scolastici e i diversi Centri di Ricerca del territorio regionale. La FIF ha aderito a tale iniziativa, e la proposta presentata è stata fra quelle più scelte. I licei partecipanti sono stati: Galilei (TS), Oberdan (TS), Petrarca (TS), Preseren (TS), Stellini (UD), Marinelli (UD). La lezione è stata proposta alle scuole attraverso le reti online LightNet e GARR, direttamente dai laboratori/aule.

Titolo: *"Impatto dell'alimentazione sul presente e sul futuro del nostro metabolismo"*

La lezione ha avuto come obiettivo creare coscienza sulle conseguenze delle nostre scelte alimentari soprattutto durante l'infanzia e l'adolescenza. La lezione è stata focalizzata sull'impatto della dieta occidentale (fast food e bevande zuccherate) sul nostro metabolismo, con particolare attenzione al fegato. Sono stati illustrati i dati più recenti ottenuti dal nostro gruppo nell'ambito dell'obesità giovanile e le malattie a essa associate.

Data: 21/03/2016

Dott.ssa Cristina Bellarosa

Corso di laurea: [ME03] MEDICINA E CHIRURGIA

Titolo del corso: Seminario congiunto sull'ittero per gli studenti del III anno di corso

Scopo del seminario è far confrontare diverse figure che si occupano di ittero in un clima molto interattivo tra docenti e studenti. Sono intervenuti il semeiote (dott.ssa Stella Bernardi), il laboratorista (prof. Gabriele Grassi), l'epatologo (era prevista la presenza della Prof. Lory Crocè che, impossibilitata, è stata sostituita dalla dott. Bellarosa) e il chirurgo (dott. Angelo Turolfo). Nella sua presentazione, dal titolo "Bilirubina friend or foe?", la dottoressa Bellarosa ha presentato gli aspetti protettivi dell'iperbilirubinemia lieve di cui sono portatori gli individui con sindrome di Gilbert e gli aspetti patologici dell'iperbilirubinemia severa del neonato che caratterizzano il Kernicterus.

Data: 25/10/2016



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

6.2 Tesi di laurea

Corrado Conti

Titolo tesi: Ruolo dei fattori di rischio vascolare nelle patologie neurodegenerative. Dati emergenti.

Corso di laurea Magistrale: **Medicina & Chirurgia**

Relatore: **Prof. Rita Moretti**

Co-relatore: **Prof. Claudio Tiribelli**

Supervisor: **Dr. Matteo Dal Ben; Dr.ssa Silvia Gazzin**

Paula Mardešić

Titolo tesi: "Espressione di alcuni markers pro-apoptotici in cellule neuronali esposte a dosi tossiche di bilirubina"

Corso di laurea Triennale: **SCIENZE E TECNOLOGIE BIOLOGICHE**

Relatore: **Prof. Renzo Menegazzi**

Co-relatore : **Dr. Mohammed Qaisiya ; Dr.ssa Cristina Bellarosa**

Carol Piani

Titolo tesi: Ruolo di mir-124 nella risposta farmacologica nel carcinoma epatocellulare

Corso di laurea Magistrale: **Biotecnologie Mediche**

Relatore: **Prof. Maurizio Romano**

Supervisor: **Prof. Claudio Tiribelli**

Tutor: **Dr Devis Pascut**



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

6.3 Tesi di dottorato

Matteo Dal Ben

Titolo tesi: **The organotypic brain cultures as a new tool for the study of the molecular events involved in the selective bilirubin induced regional brain damage**

Data discussione: **29 Aprile 2016**

Scuola di Dottorato: **Biomedicina Molecolare Ciclo XXVIII**

Supervisor: **Prof. Claudio Tiribelli**

Tutor: **Dr. Silvia Gazzin**

7. SEMINARI E CONGRESSI INDETTI DALLA FONDAZIONE

7.1 Yellow Seminars

Hypoxia, hypoxia inducible factors and their role in the progression of chronic liver diseases

04/03/2016 ore 14.00, Meeting Hall Building Q, Area Science Park Basovizza

Maurizio Parola

MD, PhD, Professor of General Pathology

Dept. Clinical and Biological Sciences, University of Torino

Unit of Experimental Medicine and Clinical Pathology

Clinical approach to cirrhosis: diagnosis and management of compensated forms

08/09/2016 ore 15.00, Meeting Hall, Fondazione Italiana Fegato

Edna Strauss

MD, PhD

Hospital of the Medical School of the

University of São Paulo, Brasil

Perspectives for HCV cure

07/10/2016 ore 14.00, Aula 11, Polo Didattico, Ospedale Cattinara

Antonio Craxì

MD, Phd, Professor of Gastroenterology

Director of Gastroenterology and Hepatology

Academic Department of Internal Medicine

University of Palermo, Italy



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

Is it useful to diagnose liver fibrosis in subjects with NAFLD ?

23/11/2016 ore 14.00, Meeting Hall, Fondazione Italiana Fegato

Norberto C. Chavez Tapia

MD, PhD

Professor of Medicine and Gastroenterology

Universidad Nacional Autonoma de Mexico

Hepatitis B surface Antigen (HBsAg): a diagnostic, prognostic and translational medicine tool

25/11/2016 ore 14.00, Aula 11, Polo Didattico, Ospedale Cattinara

Maurizia Rossana Brunetto

MD, PhD, Professor of Internal Medicine,

Department of Experimental & Clinical Medicine, University of Pisa

Director of the Complex Medical Structure of Hepatology at the University Hospital of Pisa

Ferruccio Bonino,

MD, PhD, Professor of Gastroenterology

Department of Experimental & Clinical Medicine, University of Pisa

Update on occult hepatitis B infection: biology and clinical impact

02/12/2016 ore 14.00, Aula 11, Polo Didattico, Ospedale Cattinara

Giovanni Raimondo

MD, PhD, Professor of Internal Medicine

Department of Internal Medicine

University of Messina, Italy;

Director of Operative Unit

Clinic and Biomolecular Hepatology

7.2 Convegni

“EPATOCARCINOMA Approccio terapeutico multidisciplinare”.

Martedì 19 gennaio 2016 presso l'Ospedale Cattinara aula B - Panizzon si è tenuto il convegno - Hospital meeting - “EPATOCARCINOMA Approccio terapeutico multidisciplinare”. L'incontro ha approfondito il tema dell'epatocarcinoma, in un'ottica di integrazione multidisciplinare e di efficacia della terapia. E' stato organizzato dalla Clinica Patologie del Fegato dell'AOUS e moderato dalla Prof.ssa Lory Saveria Crocè

7.3 Riunione Comitato Scientifico FIF

Si è tenuta giovedì 24 novembre 2016 la decima riunione del Comitato Scientifico della FIF, patrocinato da AREA Science Park

Si è iniziato con il saluto del presidente della FIF, dott. Edvino Jerian, che ha espresso l'apprezzamento e l'incoraggiamento da parte di tutto il Consiglio di Amministrazione verso l'attività svolta dai ricercatori della fondazione sotto la guida del prof. Tiribelli. Quest'ultimo nell'aprire i lavori ha espresso la sua soddisfazione in merito all'allargamento, da quest'anno, del



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

Comitato Scientifico al Prof. **Ferruccio Bonino** dell'Università di Pisa e per la presenza del dott. **Norberto Chavez Tapia** dell'Universidad Nacional Autonoma de Mexico che è stato fellow alla FIF dal 2008 al 2010 e con il quale, da allora, continua un'intensa collaborazione scientifica. Sono seguite le presentazioni dal parte dei senior researchers operanti presso la FIF che hanno riguardato le linee di ricerca attive alla FIF con particolare attenzione alla *neurotossicità da bilirubina nel neonato*, agli *aspetti protettivi dell'iperbilirubinemia lieve*, alla *steatoepatite*, alle *cellule tumorali staminali* e ai nuovi *biomarker* per la diagnosi dell'*epatocarcinoma*. Linee di ricerca portate avanti grazie all'utilizzo di vari modelli sperimentali e di campioni clinici provenienti dalle collaborazioni in atto con diverse unità cliniche. E' inoltre emerso come i risultati ottenuti sono frutto della collaborazione costante dei ricercatori operanti alla FIF con ricercatori afferenti ad altri centri di ricerca in Messico, Stati Uniti, Vietnam, Indonesia, Repubblica Ceca e Francia

E' stata anche riportata l'attività della **Bilimetrix**, la società nata come spin off dell'Università di Trieste all'interno della Fondazione Italiana Fegato, che ha lo scopo di realizzare e commercializzare un dispositivo portatile per la rilevazione dei livelli di bilirubina nei neonati e che, dopo la validazione dello strumento effettuata in Nigeria, Egitto, Indonesia e Vietnam si trova ora nella fase di commercializzazione.

Al termine delle relazioni scientifiche è stata illustrata anche la situazione amministrativa e gestionale della FIF.

Chiudendo i lavori il prof. Tiribelli ha sottolineato la sua soddisfazione per come la FIF stia costantemente crescendo e l'attività si stia diversificando. Ha inoltre ribadito come punti di forza la vera ricerca traslazionale basata su una quotidiana collaborazione tra clinici e ricercatori e la forte caratterizzazione internazionale della FIF.

Come ogni anno è stata anche comunicata la data della prossima riunione convocata per il 23 novembre 2017.

8. ATTIVITA' DI RICERCA

8.1 Progetti di ricerca finanziati

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH "USA" (NIH), settembre 2012-agosto 2017

Titolo: "MIF in the progression of alcoholic liver disease (ALD)"

Partners: Cleveland Clinic, FIF, IDIBAPS Barcelona

Contributo ottenuto per il 2016: 100.000€

REGIONE AUTONOMA FVG PAR FSC, 2007-2013, ASSE 3

Titolo: "Network For Electronic Clinical Trial Environment"

Partner: FIF, CBM, Medigenia, Promeditec, Insiel Mercato

Contributo ottenuto: 85.480 € (21/03/2014-20/07/2016)

ROTTAPHARM MADAUS

Titolo: Progetto silimet - "Studio clinico multicentrico randomizzato e controllato in aperto sulla efficacia e sicurezza di impiego di un nutraceutico (Legalon E) associato a norme dietetico-



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

comportamentali in pazienti con steatosi epatica nonalcolica (NAFLD)”.
Contributo ottenuto: 60.000€ (gennaio 2015 – giugno 2016)

MIUR, (D.L. 27 luglio 1999, n. 297, art. 12) 2012- giugno 2016

Titolo: “Dalla nutrigenetica alla nutraceutica: sviluppo di azioni sinergiche ed integrate per la realizzazione di test, diete, e prodotti in grado di migliorare la salute pubblica e prevenire le principali patologie alimentari”

Partners: CBM, FIF, UNITS, UNIUD, Burlo, TBS, Euroclone

Contributo 2016: 9000€ (contributo tot: 252.700 €. Costo progetto per FIF 361.000)

FINANZIAMENTO PER LA RICERCA DI ATENEIO (FRA)

Titolo: “Circulating cancer stem cells for diagnosis and development of personalized therapy for liver cancer”.

Contributo 2016: 5.000€

DIPARTIMENTO UNIVERSITARIO CLINICO DI SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E DELLA SALUTE (UNITS)

Titolo progetto: “Bilirubin as Neuroprotective Brain Factor in Neurodegenerative Disorder in Alzheimer’s Like Diseases”

Bench fee 2016: 8.000€

REGIONE FVG_ (DGR 2559 del 22.12.2015 PROGETTI INTERNAZIONALI E INTERVENTI UMANITARI 2016)

- 1) Argentina – Validazione in vivo e sviluppo di nuove tecniche di criopreservazione di cellule epatiche e organo in toto”: 25.000€
- 2) Indonesia – Training in Molecular Hepatology and development of the liver research network in Indonesia: 25.000€
- 3) Vietnam - Expansion of the common research activity on Hepatocellular Carcinoma in Vietnam: 7.627,12€

8.2 Attività di ricerca in corso

- Identification and validation of serum biomarkers for the diagnosis and prognosis of fatty liver disease
- Study of the molecular mechanisms involved in the progression from NAFLD to NASH
- Macrophage Migration inhibitory factor (MIF) in progression and Treatment of Alcoholic Liver Disease (ALD)
- Therapeutical approaches for NAFLD and NASH : study of natural compounds
- Stem cells and cancer stem cells in the progression of liver disease
- Inhibition of hyaluronic acid in liver cancer



- Identification and isolation of circulating cancer stem cells of hepatocellular carcinoma and their pattern post-curative treatment
- Significance of cancer stem cells marker CD13 in HCV-related HCC
- Analysis of miRNA profiles in HCC patients
- Adaptive mechanisms leading to multidrug resistance in HCC
- Telomerase regulation in HCC
- The organotypic brain cultures as a new tool for the study of the molecular events involved in the selective bilirubin induced regional brain damage and new therapeutical approaches
- In vivo determinants for neuronal bilirubin toxicity, biomarkers detection and pre-clinical trials in the Gunn rat
- “Time dependent characterization of the neurotoxicity effects of bilirubin in organotypic hippocampal cultures”.
- “Bilirubin As Neuroprotective Brain Factor in Neurodegenerative Disorder in Alzheimer’s Like Diseases”
- Bilirubin-induced ER stress contributes to inflammatory response and cell death
- Molecular events associated to ER stress induction by unconjugated bilirubin in in vitro model: autophagy and Calcium Signalling

8.3 Premi, borse di studio, other funding sources

Nel 2016 la FIF ha ottenuto numerosi premi, travel grants, borse per assistere a congressi, borse post-doc, riconoscimenti vari che oltre ad aumentare la visibilità, indirettamente incidono economicamente sulla FIF.

1. 2016- Renewal of Post Doctoral Fellowship Fondazione Umberto Veronesi – Pablo Giraudi (febbraio 2016- gennaio 2017)
2. AIFS Annual Meeting - Full Bursary Carla Chachelevicius (17-19 Febbraio 2016)
3. EASL – ILC 2016 Inscription Bursary Carla Chachelevicius (13-17 April 2016)
4. EASL Monothematic Conference • Riga, Latvia • Awarded full bursary – Veronica Marin (12-14 May, 2016)
5. EASL Monothematic Conference • Riga, Latvia • Awarded full bursary – Carla Chachelevicius (12-14 May, 2016)
6. EASL Monothematic Conference • Ljubljana, Slovenia • - Awarded full bursary- Veronica Marin (25-26 November, 2016)
7. 10 FENS Forum of Neurosciences inscription and travel bursary (Eleonora Vianello). July 2-6, Copenhagen, Denmark



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

8. 10 FENS Forum of Neurosciences. Winner of a C-DiGit Bolt Scanner (LI-COR Corporate, 5000€) Matteo Dal Ben. July 2-6, Copenhagen, Denmark

8.4 Start-up: Bilimetrix Srl

Personale coinvolto:

Claudio Tiribelli, MD PhD (CEO - Partner)
Carlos Coda Zabetta, PhD (COO - Partner)
Chiara Greco, MS. (Technical affairs)
Piergiorgio Renier (Accountancy Consultant)

Partners:

Università di Trieste
Fondazione Italiana Fegato - Onlus
Innovation Factory S.c.r.l.
MQuadro s.r.l.
Biovalley Investments

Bilimetrix Srl è una società nata come spin-off dell'Università di Trieste all'interno della Fondazione Italiana Fegato, il cui obiettivo è la creazione e la commercializzazione del Sistema Bilistick, un innovativo dispositivo diagnostico di tipo Point-of-Care, ideato per semplificare la misurazione la concentrazione di bilirubina nel sangue intero dei neonati che presentino segni di itero neonatale.

Nel corso del 2016 diversi progressi, mirati ad inserire sul mercato il Sistema Bilistick®, sono stati portati avanti.

All'inizio dell'anno è iniziato lo sviluppo e la produzione di sistemi per l'industrializzazione della produzione del lettore Bilistick. Detta strumentazione permetterà la programmazione e il controllo di qualità delle schede elettroniche dello strumento a volumi industriali.

Nel mese di maggio 2016 Bilimetrix è stata selezionata come finalista del premio Italian Master Startup Award 2016, ed è risultata vincitrice del premio UniCredit Start Lab. Questo premio prevede il l'accompagnamento della azienda durante la sua crescita per un periodo di 12 mesi da parte di personale altamente qualificato della banca UniCredit. L'inizio del periodo di mentorship è previsto per gennaio 2017.

Nel mese di giugno 2016 si sono conclusi i due principali progetti che hanno sostenuto e validato la credibilità del progetto che ha dato origine alla società. Il Progetto di Ricerca supportato dal contributo della legge 297 si è concluso in maniera soddisfacente con il raggiungimento degli obiettivi attesi dallo stesso. In fase di chiusura sono stati effettuati grandi sforzi da parte del personale di Bilimetrix sia per la elaborazione e presentazione dei report scientifico che della rendicontazione contabile del progetto. Dopo una ispezione in sede effettuata ad ottobre da parte del esperto scientifico e del personale della Banca Monte dei Paschi di Siena, quali organi di controllo tecnico, il progetto si è concluso di maniera favorevole con l'approvazione della



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

documentazione presentata e mandato al MIUR per l'erogazione del saldo di contributo in favore di Bilimetrix.

Inoltre, nel giugno 2016 si è anche concluso il progetto finanziato da Saving Lives at Birth Foundation – USAID. I risultati ottenuti a conclusione del progetto hanno permesso dimostrare la validità del Sistema Bilistick come sistema affidabile di misura di bilirubina. Gli sforzi da parte del personale di Bilimetrix nel preparare la documentazione e reportistica per il raggiungimento dell'ultimo Milestone di progetto sono stati premiati dai complimenti ricevuti dai responsabili della USAID incaricati di esaminare detti documenti per i risultati raggiunti. In base a questi risultati, la USAID ha invitato Bilimetrix a presentare gli stessi al congresso “Grand Challenges Meeting”, organizzato dalla Bill and Melinda Gates Foundation a Londra ad ottobre 2016. Questo ha permesso a Bilimetrix entrare in contatto diretto con la fondazione Gates per lo svolgimento congiunto di progetti sull'ittero neonatale durante il 2017.

A luglio, Bilimetrix, in collaborazione con lo studio Bugnion di Milano, ha presentato due nuove richieste di brevetto sul lettore Bilistick®. Inoltre, nello stesso mese la società è stata certificata con la ISO 13485 per la qualità nei Sistemi di Gestione nei processi di progettazione, produzione e commercializzazione.

Ad agosto 2016 si è concluso anche il progetto H2020 – SME SMALL INSTRUMENT Phase 1, che ha premesso a Bilimetrix avvalersi di un contributo a fondo perduto erogato dalla Unione Europea, per la realizzazione degli studi di fattibilità del progetto Bilistick e stesura del piano industriale e Business Plan. Nel realizzare detto progetto sono stati effettuati analisi di mercato sui concorrenti e sui bisogni materiali, immateriali e finanziari per la messa in produzione a livello industriale dei prodotti Bilistick. I documenti generati sono stati valutati in maniera favorevole dalla UE, la quale ha provveduto al saldo del progetto.

Chiaramente le attività sviluppate durante l'anno 2016 hanno permesso la crescita significativa del valore della società in termini organizzativi e strutturali. Nel 2017 Bilimetrix si focalizzerà nelle strategie di Marketing, distribuzione e commercializzazione del prodotto per arrivare sul mercato.

In fine, a livello istituzionale, la compagine societaria nel corso del 2016 ha subito dei cambiamenti in quanto si è verificata l'uscita di due partner (Richard Wennberg e Consorzio di Biomedicina Molecolare-CBM) e l'entrata di Biovalley Investmens.

Fonti di finanziamento di Bilimetrix:

Premio nazionale italiano, sponsorizzato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (D.L. 27 luglio 1999, n. 297 art. 11)

Titolo del progetto: Creazione, sviluppo e validazione di un “Point of Care” per la determinazione della concentrazione di bilirubina in neonati.

Premio Saving Lives at Birth, sponsorizzato dalla U.S. Agency for International Development

Titolo del progetto: Development and Application of a Point-of Care Assay for Plasma Bilirubin

H2020 – SME SMALL INSTRUMENT Phase 1, sponsorizzato dalla Unione Europea.

Titolo del progetto: BILISTICK: A low cost point-of-care for early diagnosis of hyperbilirubinemia in newborns.



9. PRESENTAZIONI A CONGRESSI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

9.1 Presentazioni Poster

1. *Matrix Metalloproteinases in NAFLD: Interplay between plasma, liver and adipose tissue.* *Sabrina E. Gambaro, *Pablo J. Giraudi, Veronica Marin¹, Carla M. ChackeleVICIUS¹, Michela Giuricin², Deborah Bonazza³, Fabrizio Zanconati⁶, Nicolò de Manzini², Claudio Tiribelli^{1,4,5}, Silvia Palmisano² and Natalia Rosso. UEG Week 2016 to be held in Vienna this October.
2. *Towards a non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH).* Pablo J. Giraudi, Sabrina E. Gambaro, Carla M. ChackeleVICIUS, Michela Giuricin, Lory S. Crocè, Deborah Bonazza, Giorgio Soardo, Nicolò de Manzini, Claudio Tiribelli, Silvia Palmisano and Natalia Rosso. EASL Monothematic Conference • Riga, Latvia • 12-14 May, 2016.
3. *Towards a serum biomarker panel for non-invasive diagnosis of liver fibrosis.* Pablo J. Giraudi, Sabrina E. Gambaro, Carla M. ChackeleVICIUS, Michela Giuricin, Deborah Bonazza, Nicolò de Manzini, Claudio Tiribelli, Silvia Palmisano and Natalia Rosso. XXV International Congress, Trends and Perspective in Hepatology, to be held in Padova 22-23 September, 2016.
4. *Liver and adipose tissue interplay through the up-regulation of the Th17 pathway* CM. ChackeleVICIUS; P. Giraudi, SE. Gambaro, S. Palmisano, M. Giuricin, N. Demanzini, D. Bonazza, F. Zanconati, C. Tiribelli, N. Rosso AISF Annual Meeting 18-19 February, 2016. Rome, Italy
5. *Adipose tissue – Liver Axis: involvement of the TH17 pathway in the progression of Human NAFLD.* CM. ChackeleVICIUS; P. Giraudi, SE. Gambaro, S. Palmisano, M. Giuricin, N. Demanzini, D. Bonazza, F. Zanconati, C. Tiribelli, N. Rosso. EASL - ILC 2016 13-17 April, 2016. Barcelona
6. *In Silico Identification and in vivo validation of non-Invasive Biomarkers for Liver Fibrosis.* PJ. Giraudi, SE. Gambaro, CM. ChackeleVICIUS, M. Giuricin, LS: Crocè, D. Bonazza, G Soardo, N de Manzini; C. Tiribelli, N. Rosso EASL - ILC 2016 13-17 April, 2016. Barcelona
7. *“Bilirubin-induced encephalopathy and epigenetics: Age-dependent modulation of histone H3 (lys14) acetylation in hyperbilirubinemic rat brain”* Eleonora Vianello, Claudio Tiribelli, Silvia Gazzin. 10 FENS Forum of Neurosciences, July 2-6, Copenhagen, Denmark.
8. *“Time course characterization of hyperbilirubinemia-induced damage” in rat organotypic hippocampal cultures”* Matteo Dal Ben, Michele Montrone, Rita Moretti, Claudio Tiribelli, Silvia Gazzin. 10 FENS Forum of Neurosciences, July 2-6, Copenhagen, Denmark.
9. *“Effect of diet on hair cortisol and DHEA concentrations in mouse”.* Comin A, Montillo M, Peric T, Gazzin S, Corazzin M, Prandi A. 70° Convegno SISVET (Società Italiana delle Scienze Veterinarie) 2016, 13 - 16 Giugno, Palermo, Italia.



10. "Are females really more protected than males in the progression from NAFLD to NASH?" Marin, V; Gazzin, S; Dal Ben, M; Raseni, A; Degrassi, C; Tiribelli, C; Rosso, N. EASL Monothematic Conference • Riga, Latvia • 12-14 May, 2016.
11. "Silimarin vs. life style change: a comparison between these potential therapeutic approaches for juvenile NAFLD" Marin, V; Gazzin, S; Dal Ben, M; Raseni, A; Degrassi, C; Tiribelli, C; Rosso, N. EASL Monothematic Conference • Ljubljana, Slovenia • 25-26 November.
12. *An in vivo map for the regional and developmental regulated bilirubin-induced neurotoxicity.* Andrea Berengeno, Francesco Fazzari, Celeste Robert, Fiona Apitsionak, Sabrina Gambaro, Giulia Furlan, Matteo Dal Ben, Eleonora Vianello, Claudio Tiribelli & Silvia Gazzin. Joint Franco/Italian Swiss multinational meeting on blood brain interfaces. 24/27, October 2016, Lyon, France.
13. *The telomerase extratelomeric effects in HCC: Molecular targeting to impair tumoral networks in HCC.* I.Martinozzi, N.Rosso, C.Tiribelli, D.Pascut. 49th Annual Meeting of the Italian Association for the Study of the Liver, Rome, February 18th-19th, 2016.
14. *Circulating microRNA in hepatocellular carcinoma as prognostic biomarkers.* Devis Pascut, Helena Krmac, Nicolò Mezzina, Riccardo Patti, Danilo Licastro, Simeone Dal Monego, Cristiana Abazia, Luisa Petracchia, Flora Masutti, S.L. Crocè, R.Calligaris, C. Tiribelli. 49th Annual Meeting of the Italian Association for the Study of the Liver, Rome, February 18th-19th, 2016.
15. *Molecular networks in hepatocellular carcinoma: the extratelomeric effects of telomerase.* I.Martinozzi, N.Rosso, C.Tiribelli, D.Pascut. The International Liver Congress, April 13-17 2016 Barcelona, Spain.
16. *Adaptive mechanisms leading to multidrug resistance in Hepatocellular carcinoma.* P. Popović, C. Tiribelli, D. Pascut. The International Liver Congress, April 13-17 2016 Barcelona, Spain.
17. *The role of mir-124 in the adaptive mechanisms leading to multidrug resistance in HCC.* P. Popović, C. Tiribelli, D. Pascut. Gastro 2016: EGHS-WGO International Congress, 17-19 November 2016 Abu Dhabi, United Arab Emirates.
18. The International Liver Congress, April 13-17 2016 Barcelona, Spain.

9.2 Presentazioni orali

1. "Gut microbiota and Obesity: *in vivo* models" Natalia Rosso, Il Microbioma nella pratica clinica - 2 Dicembre 2016, Ospedale di Cattinara, Trieste
2. "*Bilirubin Research overview with the focus on cellular events*" Tiribelli C. & Gazzin S. **9th Heme Oxygenase Conference. 14-17 September 2016, Prague, CZ (invited oral presentation).**
3. P. Popović, C. Tiribelli, D. Pascut. The Role of mir-124 and Aurora kinase-A in the multidrug resistance in HCC. 49th Annual Meeting of the Italian Association for the Study of the Liver, Rome, February 18th-19th, 2016.
4. Changes in circulating microRNA after treatment: microRNA signatures to predict therapy response and disease free survival in hepatocellular carcinoma patients. **Devis Pascut**, Helena Krmac, Nicolò Mezzina, Riccardo Patti, Danilo Licastro, Simeone Dal Monego, Cristiana Abazia, Luisa Petracchia, Flora Masutti, Saveria L. Crocè, Raffaella Calligaris, Claudio Tiribelli. UEG Week Vienna - October 15-19, 2016.



9.3 Pubblicazioni abstract

1. Liver and adipose tissue interplay through the up-regulation of the Th17 pathway CM. Chackelevicius; P. Giraudi, SE. Gambaro, S. Palmisano, M. Giuricin, N. Demanzini D. Bonazza, F. Zanconati; C. Tiribelli, N. Rosso . Digestive and Liver Disease Vol 48 e39 (Feb 2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.095> (IF:2.96).
2. Upgrading Gunn rat health and welfare by colony rederivation: the effect on the animal model." Zarattini P., Barbetta D., Bramante A., Vianello E., Lorenzon A., Gazzin S., Stebel M., Zennaro C., Tiribelli C. Comparative Medicine, vol 66, No 1, February 2016, pag 79
3. The Role of mir-124 and Aurora kinase-A in the multidrug resistance in HCC. P. Popović, C. Tiribelli, D. Pascut. Digestive and Liver Disease 48S (2016) e1–e17.
4. The telomerase extratelomeric effects in HCC: Molecular targeting to impair tumoral networks in HCC. I.Martinozzi, N.Rosso, C.Tiribelli, D.Pascut. Digestive and Liver Disease 48S (2016) e18–e41.
5. Circulating microRNA in hepatocellular carcinoma as prognostic biomarkers. Devis Pascut, Helena Krmac, Nicolò Mezzina, Riccardo Patti, Danilo Licastro, Simeone Dal Monego, Cristiana Abazia, Luisa Petracchia, Flora Masutti, S L. Crocè, R.Calligaris, C. Tiribelli. Digestive and Liver Disease 48S (2016) e18–e41.
6. Molecular networks in hepatocellular carcinoma: the extratelomeric effects of telomerase. I.Martinozzi, N.Rosso, C.Tiribelli, D.Pascut. J.Hepatology 2016 Vol.64, S425-S630.
7. Adaptive mechanisms leading to multidrug resistance in Hepatocellular carcinoma. D. Pascut, P. Popović, C. Tiribelli. J.Hepatology 2016 Vol.64, S425-S630.
8. Changes in circulating microRNA after treatment: microRNA signatures to predict therapy response and disease free survival in hepatocellular carcinoma patients. Devis Pascut, Helena Krmac, Nicolò Mezzina, Riccardo Patti, Danilo Licastro, Simeone Dal Monego, Cristiana Abazia, Luisa Petracchia, Flora Masutti, Saveria L. Crocè, Raffaella Calligaris, Claudio Tiribelli. UEG Journal 2016 4(5S) A1–A156.

9.4 Interventi del Prof. Tiribelli

1. Lecture dal titolo: "The Future of International Hepatology: : The role of the Italian Liver Foundation " Biannual Reunion Medical Students UNHAS organizzato dall'Università di Hasanuddin (21 -24 Gennaio 2016, Makassar, Indonesia).
2. Intervento al ciclo di incontri "Attualità in Medicina" - con i temi "Conoscere e curare le malattie di fegato" e "Il ruolo della Fondazione Italiana Fegato" (13 aprile, Circolo Generali, Trieste)
3. Lecture dal titolo: NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) al convegno nazionale della **Guatemalan Gastroenterology and Hepatology Association** (25 giugno 2016, Antigua Guatemala)



10. PUBBLICAZIONI

Nel corso del 2016 la produzione scientifica della Fondazione Italiana Fegato è stata di 19 full papers e 7 reviews. L'Impact Factor totale è stato di 81.9, con una media di 3.9 a paper e un incremento del 13% rispetto al 2015. Di seguito l'elenco dettagliato dei lavori pubblicati.

10.1 Full papers (peer reviewed journals)

1. Bilirubin-induced ER stress contributes to the inflammatory response and apoptosis in neuronal cells. Qaisiya M, Brischetto C, Jašprová J, Vitek L, Tiribelli C, Bellarosa C. Arch Toxicol. 2016 Aug 30. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00204-016-1835-3
2. Significance of hepatitis virus infection in the oncogenic initiation of hepatocellular carcinoma. Sukowati CHC, El-Khobar KE, Ie SI, Anfuso B, Muljono DH, Tiribelli C. 2016. World J Gastroenterol., in press
3. The biological effects of bilirubin photoisomers. Jasprova J, Dal Ben M, Vianello E, Goncharova I, Urbanova M, Vyroubalova K, Gazzin S, Tiribelli C, Sticha M, Cerna M, Vitek L. 2016. PlosONE, 1(2):e0148126. doi: 10.1371/journal.pone.0148126
4. A Novel Decrease of Mrp3 Protein in Liver of β -Thalassemic Mouse. Qaisiya M., de Franceschi L., Iolascon A., Tiribelli C. and Bellarosa C. 2016 British Journal of Medicine and Medical Research, ISSN: 2231-0614, Vol.: 14, Issue.: 10
5. Cryopreservation by slow cooling of rat neuronal cells. M. Celeste Robert, Leonardo Juan de Paz, Daniel A. Graf, Silvia Gazzin, Claudio Tiribelli, Hebe Bottai, Joaquín V. Rodriguez. Cryobiology 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cryobiol.2016.05.003>.
6. Rapid identifying system of frontal dysfunction in subclinical hepatic encephalopathy. Rita Moretti, Silvia Gazzin, Lory Saveria Crocè, Beatrice Baso, Flora Masutti, Giorgio Bedogni, Claudio Tiribelli. Annals of Hepatology. July-August, Vol. 15 No. 4, 2016: 00-00.
7. An Animal Model for the Juvenile NonAlcoholic Fatty Liver Disease and NonAlcoholic Steatohepatitis. VeronicaMarin, NataliaRosso, MatteoDalBen, AlanRaseni, ManuelaBoschelle, CristinaDegrassi, IvanaNemeckova, PetrNachtigal, ClaudioAvellini, ClaudioTiribelli, SilviaGazzin. PlosONE, July, 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0158817.
8. Nonalcoholic Fatty Liver Is Not Associated with the Relationship between Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Obese Children: Matched Case-Control Study. Bedogni G, Mari A, De Col A, Marazzi N, Tiribelli C, Manco M, Sartorio A. Child Obes. 2016 Aug 19. [Epub ahead of print]
9. DRESS syndrome with autoimmune hepatitis from strontium ranelate. Di Meo N, Gubertini N, Crocè L, Tiribelli C, Trevisan G. Cutis. 2016 May;97(5):E22-6.



10. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S; HCC-NAFLD Italian Study Group. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):827-38. doi: 10.1002/hep.28368. Epub 2016 Jan 14.
11. A Hypothesis for Using Pathway Genetic Load Analysis for Understanding Complex Outcomes in Bilirubin Encephalopathy. Riordan SM, Bittel DC, Le Pichon JB, Gazzin S, Tiribelli C, Watchko JF, Wennberg RP, Shapiro SM. *Front Neurosci*. 2016 Aug 18;10:376. doi: 10.3389/fnins.2016.00376. eCollection 2016.
12. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. Greco C, Arnolda G, Boo NY, Iskander IF, Okolo AA, Rohsiswatmo R, Shapiro SM, Watchko J, Wennberg RP, Tiribelli C, Coda Zabetta CD. *Neonatology*. 2016;110(3):172-80. doi: 10.1159/000445708. Epub 2016 May 14.
13. Predictors of blood pressure at 7-13 years: The "new millennium baby" study. Brambilla P, Bedogni G, Pietrobelli A, Cianfarani S, Agostoni C. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Aug;26(8):706-12. doi: 10.1016/j.numecd.2015.11.005. Epub 2015 Dec 1.
14. Accuracy of Prediction Formulae for the Assessment of Resting Energy Expenditure in Hospitalized Children. Agostoni C, Edefonti A, Calderini E, Fossali E, Colombo C, Battezzati A, Bertoli S, Milani G, Bisogno A, Perrone M, Bettocchi S, De Cosmi V, Mazzocchi A, Bedogni G. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
15. Subcortical vascular damages for post radiation brain radiotherapy. Moretti R, Caruso P, Signori R, Tonon A, Del Ben M, Gazzin S. *IJDR Vol. 06, Issue, 10, pp.9722-9730, October, 2016*
16. Nutritional status, metabolic state and nutrient intake in children with bronchiolitis. De Cosmi V, Mehta NM, Boccazzi A, Milani GP, Esposito S, Bedogni G, Agostoni C. *Int J Food Sci Nutr*. 2016 Oct 28:1-6.
17. Contribution of binge eating behaviour to cardiometabolic risk factors in subjects starting a weight loss or maintenance programme. Leone A, Bedogni G, Ponissi V, Battezzati A, Beggio V, Magni P, Ruscica M, Bertoli S. *Br J Nutr*. 2016 Dec;116(11):1984-1992. doi: 10.1017/S0007114516004141.
18. Combined use of a wristband and a smartphone to reduce body weight in obese children: randomized controlled trial. Mameli C, Brunetti D, Colombo V, Bedogni G, Schneider L, Penagini F, Borsani B, Zuccotti GV. *Pediatr Obes*. 2016 Nov 29. doi: 10.1111/ijpo.12201. [Epub ahead of print]
19. Modulation of bilirubin neurotoxicity by the Abcb1 transporter in the Ugt1-/- lethal mouse model of neonatal hyperbilirubinemia. Bočkor L, Bortolussi G, Vodret S, Iaconcig A, Jašprová J, Zelenka J, Vitek L, Tiribelli C, Muro AF. *Hum Mol Genet*. 2016 Dec 25. pii: ddw375. doi: 10.1093/hmg/ddw375. [Epub ahead of print]



10.2 Review articles and editorials

1. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. S. Gazzin & L. Vitek, J. Watchko, S.M. Shapiro, C. Tiribelli. Trends in Molecular Medicine, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.07.004>
2. A hypothesis for using pathway genetic load analysis for understanding complex outcomes in bilirubin encephalopathy. Sean M. Riordan, Douglas C. Bittel, Jean-Baptiste LePichon, Silvia Gazzin, Claudio Tiribelli, Jon F Watchko, Richard P. Wennberg, Steven M. Shapiro. Frontiers in Neuroscience, 2016 DOI: 10.3389/fnins.2016.00376
3. Subcortical vascular damages for post radiation brain radiotherapy". Moretti, Caruso, Signori, Tonon, Dal Ben, Gazzin. International Journal of Development Research, Vol. 06, Issue,10, 9722-9730, October, 2016
4. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: From Etiology to Treatment. A Systematic Review. Penagini F, Dilillo D, Borsani B, Cococcioni L, Galli E, Bedogni G, Zuin G, Zuccotti GV. Nutrients. 2016 Jun 1;8(6). pii: E334. doi: 10.3390/nu8060334. Review.
5. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma. Bellentani S, Svegliati Baroni G, Piscaglia F, Tiribelli C. Clinical Liver Diseases 2016 October 24; 8 (4): 105-107
6. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. Gazzin S, Masutti F, Vitek L, Tiribelli C. Liver Int. 2016 Dec 22. doi: 10.1111/liv.13351. [Epub ahead of print]
7. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis. Chackelevicius CM, Gambaro SE, Tiribelli C, Rosso N. World J Gastroenterol. 2016 Nov 7;22(41): 9096-9103. Review.

10.3 Chapters on books

1. Physiology of the liver. Bellarosa C., Tiribelli C. In "Handbook of gastroenterology and liver diseases" Minerva Medica 2016
2. Wernicke Korsakoff Encephalopathy. P. Caruso, S. Gazzin, R. Moretti. In "Encephalopathy". AvidScience, 2016.
3. Role of MIF in Hepatic Inflammatory Diseases and Fibrosis. In: MIF Family Cytokines in Innate Immunity and Homeostasis, Marin V, Odena G, Poulsen K, Tiribelli C, Bellentani S, Barchetti A, Sancho-Bru P, Rosso N, Bataller R, Nagy LE. In: Bucala R (ed) ed. Springer Press, 2016
4. "Akinetik - rigid or tremor -dominant Parkinson phenotype. Frontal tasks, speech disorders, and apathy as symptomatic differentiation among the two phenotypes". Moretti, Caruso, Millner, Gazzin, Rumiati. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias. In press



11. ATTIVITA' CLINICA

La crescita della Fondazione include anche gli ottimi risultati raggiunti dalla Clinica Patologie del Fegato (CPF), risultati che anche quest'anno dimostrano una significativa crescita per numero di pazienti ed indice di attrazione da fuori Regione. Dall'atto della sua creazione, nel 2005, il Centro Clinico Studi Fegato, che dall'aprile 2013 è diventato Clinica Patologie del Fegato (CPF), ha registrato una costante crescita nella sua attività clinica supportata dalla forte attività di ricerca svolta presso i laboratori del Centro Studi Fegato attivo ubicati nel comprensorio dell'Area di Ricerca di Basovizza. Percorsi diagnostici e terapeutici vengono garantiti grazie a periodici meeting multidisciplinari con la partecipazione di radiologi, chirurghi e gastroenterologi tali da garantire al paziente continuità di percorso diagnostico-terapeutico.

Il Centro opera in collaborazione con le più importanti Liver Units in Europa ed è attivo in molti progetti educazionali internazionali (Argentina, Messico, Indonesia, Vietnam - tra i più significativi). Vanta prestigiose interazioni scientifiche con le università di Richmond, Seattle, Cincinnati oltre che con molti centri europei.

Obiettivo principale e mission della Clinica Patologie del Fegato è quello di trovare una risposta su base molecolare alla soluzione delle problematiche cliniche osservate al letto del malato e di facilitare la traslazione dei risultati sulla gestione clinica dei pazienti: "from the bed side to the bench and back".

Infine, la Clinica Patologie del Fegato si propone di contribuire alla formazione di medici che sappiano coniugare l'esperienza clinica avanzata con la ricerca "di base" avanzata.

La clinica patologie del fegato ha infatti un ruolo di tutoraggio nel corso di laurea di Medicina, di scienze infermieristiche nonché in diverse scuole di specializzazione (medicina interna, geriatria, gastroenterologia) e collabora diversi studi clinici a diffusione nazionale e di sede (PBC/PSC; NECTE; FRA, Silimet)

L'attività clinica si svolge in regime ambulatoriale e di day hospital (indice di occupazione maggiore del 200%) il che dimostra come gran parte dell'attività clinica può essere eseguita in assenza di ricovero. Lo staff è costituito da tre dirigenti medici a tempo pieno, personale infermieristico e segretariale.

11.1 Day Hospital Epatologico

Tale modalità di ricovero può essere eseguita per molte malattie di competenza epatologica, in base a norme regionali che ne specificano i limiti di fattibilità. Presso la Clinica delle Patologie del Fegato, sono attualmente disponibili quattro posti letto di Day Hospital. L'attività di day hospital si svolge dal lunedì al giovedì dalle ore 7.30 alle ore 18.00, il venerdì dalle ore 7.30 alle ore 15.00.

Le procedure più frequentemente eseguite in DH sono:

1. Biopsie epatiche



2. Paracentesi
3. Trattamento Encefalopatia Epatica acuta
4. Angiografie epatiche
5. Staging per trapianto di fegato (OLT)
6. Trattamento lesioni focali epatiche
7. Svuotamento/alcolizzazione cisti epatiche
8. Trasfusioni

Prospettive future:

- sviluppo di trattamenti personalizzati
- maggiore attenzione all'educazione alimentare e allo stile di vita (malattie metaboliche)
- Sviluppo di algoritmi prognostici per la maggior parte delle malattie croniche di fegato ed in particolare nel carcinoma epatocellulare (HCC)
- Trattamento della cirrosi scompensata
- Organizzazione delle biobanche
- Riorganizzazione dei Database (elastography, HCV, HBV, HCC) per una migliore attività clinica e di ricerca

11.2 HCV e nuovi farmaci antivirali

Il virus dell'epatite C (HCV), appartenente alla famiglia dei *Flaviviridae* è classificabile, in base alle conoscenze attuali, in sette diversi genotipi e oltre 90 sub-tipi.

Non esistendo a tutt'oggi un vaccino per l'epatite C ed essendosi dimostrato inefficace l'uso delle immunoglobuline, le uniche misure realmente efficaci sono rappresentate dalla osservanza delle norme igieniche generali, dalla sterilizzazione degli strumenti usati per gli interventi chirurgici e per i trattamenti estetici, nell'uso di materiali monouso, nella protezione dei rapporti sessuali a rischio.

La patologia epatica da virus C evolve, se non adeguatamente trattata, in cirrosi che è una fra le dieci principali cause di morte in Italia. La gestione della cirrosi e delle sue complicanze (epatocarcinoma in particolare) comporta costi socio-sanitari importanti e crescenti.

La quantificazione reale del fenomeno è sempre stata un problema. Da una ricognizione condotta nel 2013 dalla Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria e politiche sociali è emerso che in Friuli Venezia Giulia erano stati seguiti complessivamente oltre 700 pazienti affetti da epatite cronica HCV relata nel biennio 2011-2012

I benefici della terapia con interferone (IFN), peghilato (Peg-IFN) o non-peghilato, da solo o associato con ribavirina (RBV) sulla mortalità globale o da cause epatiche e sulla morbilità in pazienti con cirrosi da epatite C sono oggetto di discussione, in quanto studi e revisioni sistematiche hanno fornito prove contrastanti in rapporto al tipo di esito clinico valutato.

La selezione accurata dei pazienti negli ultimi anni, la correzione dei fattori di comorbidità e la migliore gestione degli effetti collaterali di interferone e ribavirina prima e inibitori delle proteasi



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

poi (telaprevir e boceprevir) per il solo genotipo 1, hanno permesso di trattare molti pazienti con successo. Molti pazienti tuttavia, ancora falliscono se trattati con terapie standard o ne restano esclusi perché presentano controindicazioni all'uso di interferone (piastrinopenia, malattie autoimmuni, trapiantati d'organo ecc.)

Nuove terapie antivirali per l'epatite C

FIF fa parte di uno studio clinico finanziato con fondi AIFA e coordinato da Regione Liguria e gestito da ASUITS e Assessorato Salute FVG.

In Italia AIFA ha reso disponibile tali farmaci con Registri informatici e le varie regioni hanno definito pochi centri prescrittori e linee di indirizzo. Questi aspetti organizzativi di prescrizione/distribuzione hanno permesso una selezione accurata dei pazienti da trattare probabilmente contenendo eventi avversi ed anche la spesa.

Moltissimi pazienti storici falliti in precedenti trattamenti o esclusi dagli stessi potrebbero accedere alle nuove cure poiché la maggior parte dei nuovi schemi terapeutici, ma non tutti, possono essere IFN-free con un ulteriore salto di qualità in termini di SVR (oltre 90%), genotipi (pangenotipi), stadio di malattia epatica (anche cirrotici), durata dei trattamenti (anche solo 12 settimane), modalità di somministrazione (prevalentemente orale) ed effetti collaterali (scarsi). Dopo lunghe trattative sul prezzo sono arrivati in Italia Sofosbuvir (analogo nucleotidico inibitore dell'NS5B polimerasi) Simeprevir (inibitore delle NS3/4A proteasi), Daclatasvir (inibitore di NS5A), ABBVIE e molti altri. Per motivi di spesa il trattamento inizialmente è stato riservato a soggetti più urgenti (Metavir F4, F3 a rapida evoluzione).

Tutti i pazienti che restano al momento esclusi dall'accesso ai nuovi farmaci cosiddetti "interferone free" possono contare sui farmaci già ampiamente in uso (pegIFN, ribavirina (+/- telaprevir nel genotipo 1)

L'attività elastografica incrementata nell'ultimo anno è sicuramente secondaria alla necessità di una stadi azione della fibrosi che come risulta da quanto sopra indicato è fondamentale per l'indicazione a trattamento antivirale secondo le linee guida in atto.

11.3 SILIMET

Titolo: STUDIO CLINICO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO E CONTROLLATO IN APERTO SULLA EFFICACIA E SICUREZZA DI IMPIEGO DI UN NUTRACEUTICO (LEGALON E) ASSOCIATO A NORME DIETETICO-COMPORTAMENTALI IN PAZIENTI CON STEATOSI EPATICA NONALCOLICA (NAFLD)

Questo studio clinico, coordinato da Fondazione Italiana Fegato con la collaborazione di ventotto centri ospedalieri in tutta Italia e circa duecento pazienti arruolati mira a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di un nutraceutico, Legalon E, nei pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD). La steatosi epatica è una patologia molto frequente in tutto il mondo occidentale. Attualmente non esistono trattamenti farmacologici o nutraceutici anche se ci sono varie molecole in sperimentazione, e le linee guida internazionali suggeriscono esclusivamente un cambiamento dello stile di vita.



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

Il Legalon E è un integratore alimentare a base di Cardo mariano e di vitamina E. Numerosi studi farmacologici hanno dimostrato che, grazie ad un marcato effetto antiossidante, la silimarina/silibinina derivato del Cardo mariano è in grado di ridurre significativamente l'insorgenza di infiammazione epatica e l'attivazione e proliferazione delle cellule stellate epatiche, responsabili del processo fibrotico (cirrosi).

Lo studio si è concluso ufficialmente il 30 giugno 2016 e i risultati sono in fase di pubblicazione.

12. RER-Rete Epatologica Regionale

Nel 2015 con delibera della Giunta Regionale FVG prende vita la RER, Rete della presa in carico delle gravi insufficienze d'organo e trapianti. Con questa delibera viene dato mandato al direttore della Clinica delle Patologie del Fegato di coordinare la filiera fegato e predisporre i documenti teorici necessari a dare omogeneità all'intera rete regionale per l'assistenza al paziente con malattia epatica. Nel 2016 sono state tenute 3 riunioni della RER. Dal 1 novembre 2016 il coordinamento RER è passato da Claudio Tiribelli a Lory S. Crocè stante il pensionamento di Tiribelli.

13. RASSEGNA STAMPA

today.it, 08 gennaio 2016

"Area Science Park, la Fondazione Italiana Fegato formerà medici filippini in epatologia"

triesteprima.it, 08 gennaio 2016

"Area Science Park, la Fondazione Italiana Fegato formerà medici filippini in epatologia"

"Il Piccolo", 09 gennaio 2016 pag. 24,

"Cure del fegato, intesa con le Filippine"

RAI TRE TGR FRIULI VG, 09 gennaio 2016, h. 14.00

"Centro fegato, eccellenza internazionale "

RAI TRE TGR FRIULI VG 09 gennaio 2016, h. 19.30

"Fondazione Italiana fegato, un'eccellenza del FVG "

trieste.diariodelweb.it, 11 gennaio 2016



Fondazione Italiana Fegato

ONLUS

Yearly Report FIF 2016

“La Fondazione Italiana Fegato formerà medici filippini in epatologia”

“Il Piccolo”, 15 gennaio 2016 pag. 29,
“Spin-off e brevetti figli dell’ateneo giuliano”

“Il Piccolo”, 9 marzo 2016 pag. 18,
“La UE premia due aziende insediate in AREA”

“Il Piccolo”, 13 aprile 2016 pag. 26,
“Focus sulle malattie del fegato”

“Il Sole 24 ore”, 28 luglio 2016:
“Italia-Usa: cooperazione e progetti comuni in ricerca e innovazione”. Innovation forum, 28 luglio 2016. Intervento della FIF (dr.ssa Gazzin) nella tavola rotonda tematica “Scienze della vita e Salute” intitolata “Invecchiamento e salute, una sfida importante per gli scienziati”.

“Il Piccolo”, 29 luglio 2016:
“Innovazione ed imprenditoria; FVG un esempio per l’Italia”.

“Il Corriere della Sera” - ANSA- Agosto 2016
“Da obesità bambini danno al fegato”

“Trieste Prima on line”, 1 agosto 2016.
“Obesità infantile: maggiori rischi malattie del fegato in età pediatrica e nei maschi”.
<http://www.triesteprema.it/cronaca/obesita-infantile-maggiori-rischi-malattie-fegato-maschi-01-agosto-2016.html>

“Telequattro – Trieste in diretta”, 3 agosto 2016.
Intervento della Dr.ssa Gazzin sull’argomento obesità infantile e malattie del fegato in età pediatrica. <https://www.youtube.com/watch?v=hZ5d6nGG8WA>

“Telequattro – Trieste in diretta”, 5 ottobre 2016.
Intervista al Prof. Claudio sul ruolo della Fondazione Italiana Fegato.
<https://www.youtube.com/watch?v=HtbYc4HNVng>