

Raccolta informazioni su Gruppi di Ricerca- DiSCOG

CAPOGRUPPO

Nominativo	Luca FABRIS
Ruolo Universitario	Ricercatore Universitario Confermato
SSD	MED/12
Ruolo ospedaliero (se presente)	
Sezione di appartenenza	Gastroenterologia
Unità Operativa Semplice (se presente)	UOC Gastroenterologia, Ospedale
Unità Operativa Complessa	Cà Foncello, Treviso

LINEE DI RICERCA (solo linee di ricerca attuali; se presenti piu' linee di ricerca indicarle con un numero e fare riferimento al numero per tutte le informazioni sottostanti, quando appropriato)

- 1) **Malattie epatiche fibropolicistiche:**
 - a. studio dei meccanismi di interazione epitelio-mesenchimale nello sviluppo della fibrosi epatica
 - b. studio del ruolo dei fattori di crescita vascolari nella progressione di malattia e loro modulazione come bersaglio di nuove forme di trattamento farmacologico.
- 2) **Colangiocarcinoma:** studio dei meccanismi di invasività
 - a. regolati dall'interazione delle cellule tumorali con lo stroma reattivo
 - b. regolati dall'espressione della proteina legante il Ca⁺⁺, S100A4
- 3) **Meccanismi di riparazione nelle malattie epatiche croniche:** ruolo dei sistemi di signalling mediati da Notch e β -catenin nella regolazione dell'interazione epitelio-mesenchimale e della reazione dutturale

AFFERENTI AL GRUPPO DI RICERCA

1) PERSONALE UNIVERSITARIO (PROFESSORI E RICERCATORI)

Nominativo	Ruolo (SSD)	Dipartimento di afferenza
Luca FABRIS	RU confermato	DiSCOG

2) PERSONALE NON STRUTTURATO (DOTTORANDI, SPECIALIZZANDI, ASSEGNISTI, BORSISTI)

Nominativo	Ruolo ** per gli specializzandi e dottorandi specificare la scuola di appartenenza	Dipartimento di afferenza
Massimiliano CADAMURO	Assegnista Post-Doc	DiSCOG
Stuart Duncan MORTON	Dottorando della Scuola di Dottorato in Biologia e Medicina della Rigenerazione	DiSCOG

3) PERSONALE TECNICO DI LABORATORIO STRUTTURATO

Nominativo	Livello	Dipartimento di afferenza

4) PERSONALE DI RICERCA APPARTENENTE AD ALTRE AMMINISTRAZIONI (IOV, AZIENDA OSPEDALIERA, VIMM, ETC)

Nominativo	Ruolo	Ente di appartenenza

COLLABORAZIONI NAZIONALI E INTERNAZIONALI SOSTENUTI DA: PROGETTI DI RICERCA/PUBBLICAZIONI/SCAMBI DI PERSONALE (ultimi 5 anni, sostanziate da piu' pubblicazioni e/o progetti di ricerca in comune)

2012 – oggi: Assistant Professor Adjunct presso la Yale University School of Medicine, Digestive Disease Section - Liver Center (New Haven, CT, USA) (Chair: M. Nathanson).

2007 – 2012: visiting Assistant Professor presso il Liver Center della Digestive Disease Section, Yale University.

2010 – oggi: membro dell'International PSC Study Group (IPSCSG); dal 2012 membro dello Steering Committee dello stesso IPSCSG.

2009 – oggi: Value-Based Medicine in Hepatology (VBMH) - Coordinatore del Focus Group su Epatite autoimmune e Colangiopatie.

2009 – 2010: membro della commissione dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) per l'implementazione di una Biobanca (*Biorepository*).

2008 – oggi: collaborazione con il Dr. S. Indraccolo (IOV), per i progetti riguardanti i meccanismi di invasività del Colangiocarcinoma.

2008-oggi: membro dell'Italian PBC Genetics Study Group.

PARTECIPAZIONE A PROGETTI INTERNAZIONALI (ultimi 5 anni; indicare per ogni linea di ricerca)

--

FINANZIAMENTI (ultimi 5 anni; indicare per ogni linea di ricerca)

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Progetto di Ricerca di Ateneo ex 60% 2008. *“Ruolo della transizione epiteliomesenchimale del colangiocita nella patogenesi cellulare del colangiocarcinoma”* (cod: 60A07-9218/08) (2)

RESPONSABILE SCIENTIFICO (Principal Investigator): Progetto di Ricerca CeLiveR, Fondazione S. Martino, Bergamo, 2008: *“Role of Fibrocystin defective function in the induction of Epithelial-Mesenchymal Transition in Cholangiocytes and in the development of Liver Fibrosis”* (1a)

MEMBRO PROGRAMMA DI RICERCA: Progetto di Ricerca di Ateneo 2008. *“Role of Epithelial-Mesenchymal Transition on the progression of Cholangiocarcinoma”* (cod: CPDA083217/08) (2)

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Progetto di Ricerca di Ateneo ex 60% 2009. *“Ruolo della transizione epiteliomesenchimale nella progressione del colangiocarcinoma”* (cod: 60A07-1474/09) (2)

RESPONSABILE SCIENTIFICO (Principal Investigator): Progetto TELETHON GGP09-189 *“Epithelial-*

Mesenchymal Transition and Cross-Talk in the Development of Liver Fibrosis in Congenital Fibrocystin Defects (Congenital Hepatic Fibrosis)" (2009-2012) (1a)

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Progetto di Ricerca di Ateneo ex 60% 2010. "RUOLO DI S100A4 NELL'INVASIVITA' TUMORALE DEL COLANGIOCARCINOMA" (cod: 60A07-4723/10, 2010) (2b)

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Progetto di Ricerca di Ateneo ex 60% 2011. "Espressione nucleare di S100A4 nel colangiocarcinoma: studio dei meccanismi di invasività" (cod: 60A07-7321/11) (2b)

RESPONSABILE SCIENTIFICO (Principal Investigator): Progetto di Ricerca di Ateneo 2011. "NUCLEAR EXPRESSION OF S100A4 IN CHOLANGIOCARCINOMA: TARGET OF PHARMACOLOGICAL INTERFERENCE AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES" (cod: CPDA113799/11) (2b)

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Progetto di Ricerca di Ateneo ex 60% 2012. "Studio dei meccanismi di cross-talk nell'interazione stroma-tumore nel Colangiocarcinoma: ruolo del PDGF-D" (cod: 60A07-0859/12) (2a)

PUBBLICAZIONI (ultimi 5 anni; solo pubblicazioni ISI e non abstract; indicare per ogni linea di ricerca)

Peer-Reviewed Manuscripts

1. **Fabris L**, Cadamuro M, Libbrecht L, Raynaud P, Spirli C, Fiorotto R, Okolicsanyi L, Lemaigre F, Strazzabosco M, Roskams T. Epithelial expression of angiogenic growth factors modulate arterial vasculogenesis in human liver development. *Hepatology* 2008; 47:719-928. (1b)
2. Invernizzi P, Selmi C, Poli F, Frison S, Floreani A, Alvaro D, Almasio P, Rosina F, Marzioni M, **Fabris L**, Muratori L, Qi L, Seldin MF, Gershwin ME. Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study on 676 patients and 2028 healthy controls. *Hepatology* 2008; 48: 1906-1912.
3. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, Caroli A, Dal Bò N, Monica F, **Fabris L**, Heras Salvat H, Bassi N, Okolicsanyi L. Changing trends in acute upper gastrointestinal bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:212-224.
4. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, Fleming J, Bagg A, Borgna-Pignati C, Casey R, **Fabris L**, Hexner E, Mathews L, Ribeiro ML, Wierenga KJ, Neufeld EJ. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr.* 2009;155:888-892.
5. Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, Bragazzi MC, Capocaccia R; AISF Cholangiocarcinoma committee. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. *Dig Liver Dis.* 2010;42:490-495. (2)
6. Spirli C, Okolicsanyi S, Fiorotto R, **Fabris L**, Cadamuro M, Lecchi S, Tian X, Somlo S, Strazzabosco M. ERK1/2-dependent vascular endothelial growth factor signaling sustains cyst growth in polycystin-2 defective mice. *Gastroenterology.* 2010;138:360-371. (1b)
7. Hov JR, Lleo A, Selmi C, Woldseth B, **Fabris L**, Strazzabosco M, Karlsen TH, Invernizzi P. Genetic associations in Italian primary sclerosing cholangitis: heterogeneity across Europe defines a critical role for HLA-C. *J Hepatol.* 2010;52:712-717.
8. Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, **Fabris L**, Fava G, Invernizzi P, Marzioni M, Nuzzo G, Strazzabosco M, Stroffolini T. 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. *Dig Liver Dis.* 2011;43:60-65. (2)
9. Liu X, Invernizzi P, Lu Y, Kosoy R, Lu Y, Bianchi I, Podda M, Xu C, Xie G, Macciardi F, Selmi C, Lupoli S, Shigeta R, Ransom M, Lleo A, Lee AT, Mason AL, Myers RP, Peltekian KM, Ghent CN, Bernuzzi F, Zuin M, Rosina F, Borghesio E, Floreani A, Lazzari R, Niro G, Andriulli A, Muratori L, Muratori P, Almasio PL, Andreone P, Margotti M, Brunetto M, Coco B, Alvaro D, Bragazzi MC, Marra F, Pisano A, Rigamonti C, Colombo M, Marzioni M, Benedetti A, **Fabris L**, Strazzabosco M, Portincasa P, Palmieri VO, Tiribelli C, Croce L, Bruno S, Rossi S, Vinci M, Prisco C, Mattalia A, Toniutto P, Picciotto A, Galli A, Ferrari C, Colombo S, Casella G, Morini L, Caporaso N, Colli A, Spinzi G, Montanari R, Gregersen PK, Heathcote EJ, Hirschfield GM, Siminovitch KA, Amos CI, Gershwin ME, Seldin MF. Genome-wide meta-analyses identify three loci

associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet.* 2010;42:658-660.

10. Spirli C, Okolicsanyi S, Fiorotto R, **Fabris L**, Cadamuro M, Lecchi S, Tian X, Somlo S, Strazzabosco M. Mammalian target of rapamycin regulates vascular endothelial growth factor-dependent liver cyst growth in polycystin-2-defective mice. *Hepatology* 2010;51:1778-1788. (1b)
11. Svegliati-Baroni G, Faraci G, **Fabris L**, Saccomanno S, Cadamuro M, Pierantonelli M, Trozzi L, Bugianesi E, Guido M, Strazzabosco M, Benedetti A, Marchesini G. Insulin resistance and necroinflammation drives ductular reaction and epithelial-mesenchymal transition in chronic hepatitis C. *Gut* 2011;60:108-115. (3)
12. **Fabris L**, Cadamuro M, Moserle L, Dziura J, Cong X, Sambado L, Nardo G, Sonzogni A, Colledan M, Furlanetto A, Bassi N, Massani M, Cillo U, Mescoli C, Indraccolo S, Rugge M, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Nuclear expression of S100A4 calcium binding protein increases cholangiocarcinoma invasiveness and metastatisation. *Hepatology* 2011; 54:890-899. (2b)
13. Fiorotto R, Scirpo R, Trauner M, **Fabris L**, Hoque R, Spirli C, Strazzabosco M. Loss of CFTR affects biliary epithelium innate immunity and causes TLR4-NF-kB-mediated inflammatory response in mice. *Gastroenterology* 2011;141:1498-1508. (3)
14. Spirli C, Locatelli L, Fiorotto R, Morell CM, **Fabris L**, Pozzan T, Strazzabosco M. Altered store operated calcium entry increases cyclic 3',5'-adenosine monophosphate production and extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 phosphorylation in polycystin-2-defective cholangiocytes. *Hepatology* 2012;55:856-868. (1a)
15. Invernizzi P, Ransom M, Raychaudhuri S, Kosoy R, Lleo A, Shigeta R, Franke A, Bossa F, Amos CI, Gregersen PK, Siminovitch KA, Cusi D, de Bakker PI, Podda M, Gershwin ME, Seldin MF; **Italian PBC Genetics Study Group**. Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis. *Genes Immun.* 2012;13:461-468.
16. Spirli C, Morell CM, Locatelli L, Okolicsanyi S, Ferrero C, Kim AK, **Fabris L**, Fiorotto R, Strazzabosco M. Cyclic AMP/PKA-dependent paradoxical activation of Raf/MEK/ERK signaling in polycystin-2 defective mice treated with sorafenib. *Hepatology.* 2012;56:2363-2374. (1a,b)
17. Juran BD, Hirschfield GM, Invernizzi P, Atkinson EJ, Li Y, Xie G, Kosoy R, Ransom M, Sun Y, Bianchi I, Schlicht EM, Lleo A, Coltescu C, Bernuzzi F, Podda M, Lammert C, Shigeta R, Chan LL, Balschun T, Marconi M, Cusi D, Heathcote EJ, Mason AL, Myers RP, Milkiewicz P, Odin JA, Luketic VA, Bacon BR, Bodenheimer HC Jr, Liakina V, Vincent C, Levy C, Franke A, Gregersen PK, Bossa F, Gershwin ME, deAndrade M, Amos CI; **Italian PBC Genetics Study Group**, Lazaridis KN, Seldin MF, Siminovitch KA. ImmunoChip analyses identify a novel risk locus for primary biliary cirrhosis at 13q14, multiple independent associations at four established risk loci and epistasis between 1p31 and 7q32 risk variants. *Hum Mol Genet.* 2012;21:5209-5221.
18. Kar SP, Seldin MF, Chen W, Lu E, Hirschfield GM, Invernizzi P, Heathcote J, Cusi D; the Italian PBC Genetics Study Group, Almasio PL, Alvaro D, Andreone P, Andriulli A, Barlassina C, Benedetti A, Bernuzzi F, Bianchi I, Bragazzi M, Brunetto M, Bruno S, Caliani L, Casella G, Coco B, Colli A, Colombo M, Colombo S, Cursaro C, Croce LS, Crosignani A, Donato F, Elia G, **Fabris L**, Floreani A, Galli A, Grattagliano I, Lazzari R, Lleo A, Macaluso F, Marra F, Marzioni M, Mascia E, Mattalia A, Montanari R, Morini L, Morisco F, Muratori L, Muratori P, Niro G, Picciotto A, Podda M, Portincasa P, Prati D, Raggi C, Rosina F, Rossi S, Sogno I, Spinzi G, Strazzabosco M, Tarallo S, Tarocchi M, Tiribelli C, Toniutto P, Vinci M, Zuin M, Gershwin ME, Siminovitch KA, Amos CI. Pathway-based analysis of primary biliary cirrhosis genome-wide association studies. *Genes Immun.* 2013. [Epub ahead of print]
19. Fiorotto R, Raizner A, Morell CM, Torsello B, Scirpo R, **Fabris L**, Spirli C, Strazzabosco M. Notch signaling regulates tubular morphogenesis during repair from biliary damage in mice. *J Hepatol.* 2013 [Epub ahead of print] (3)
20. Cadamuro M, Nardo G, Indraccolo S, Dall'olmo L, Sambado L, Moserle L, Franceschet I, Colledan M, Massani M, Stecca T, Bassi N, Morton S, Spirli C, Fiorotto R, **Fabris L**, Strazzabosco M. Platelet-derived growth factor-D and Rho GTPases regulate recruitment of cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2013 [Epub ahead of print] (2a)
21. Spirli C, Locatelli L, Morell CM, Fiorotto R, Morton SD, Cadamuro M, **Fabris L**, Strazzabosco M. PKA dependent p-Ser⁻⁶⁷⁵β-catenin, a novel signaling defect in a mouse model of Congenital Hepatic Fibrosis. *Hepatology,* 2013 [Epub ahead of print]. (1a)

Reviews

1. Strazzabosco M, **Fabris L**. Functional anatomy of normal bile ducts. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2008; 291:653-660.
2. **Fabris L**, Cadamuro M, Okolicsanyi L. The patient presenting with isolated hyperbilirubinemia. *Dig Liver Dis* 2009;41:375-381.
3. Cassina M, **Fabris L**, Okolicsanyi L, Gervasi MT, Memmo A, Tiboni GM, Di Gianantonio E, Clementi M. Therapy of inflammatory bowel diseases in pregnancy and lactation. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8:695-707.
4. **Fabris L**, Strazzabosco M. Epithelial-mesenchymal interactions in biliary diseases. *Semin Liver Dis* 2011;31:11-32. (1,2)
5. Strazzabosco M, **Fabris L**. Development of the bile ducts: essentials for the clinical hepatologist. *J Hepatol* 2012;56:1159-1170.
6. **Fabris L**, Alvaro D. The prognosis of peri-hilar cholangiocarcinoma after radical treatments. *Hepatology* 2012;56:800-802. (2a,b)
7. Invernizzi P, Alessio MG, Smyk DS, Lleo A, Sonzogni A, **Fabris L**, Candusso M, Bogdanos DP, Iorio R, Torre G. Autoimmune hepatitis type 2 associated with an unexpected and transient presence of primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies: a case study and review of the literature. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:92.
8. Strazzabosco M, **Fabris L**. The balance between Notch/Wnt signaling regulates progenitor cells' commitment during liver repair: mystery solved? *J Hepatol* 2012; Aug 15 [Epub ahead of print]. (5)
9. Strazzabosco M, Fabris L. Notch signaling in hepatocellular carcinoma: guilty in association! *Gastroenterology.* 2012;143:1430-1434. (3)
10. Morell CM, **Fabris L**, Strazzabosco M. Vascular biology of biliary epithelium. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 [Epub ahead of print]. (3)
11. Morell CM, Fiorotto R, **Fabris L**, Strazzabosco M. Notch Signalling Beyond Liver Development: Emerging Concepts in Liver Repair and Oncogenesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013 [Epub ahead of print]. (3)
12. Cadamuro M, Morton SD, Strazzabosco M, **Fabris L**. Unveiling the Role of Tumor Reactive Stroma in Cholangiocarcinoma: an Opportunity for New Therapeutic Strategies. *Transl Gastrointest Cancer* 2013, *in press.* (2a,b)

TECNOLOGIA, METODICHE, COMPETENZE DISPONIBILI PER POSSIBILI FUTURE COLLABORAZIONI

Il gruppo ha acquisito e maturato competenze in numerose tecniche di biologia cellulare, molecolare e di istologia, tra le quali:

isolamento e mantenimento di colture primarie di colangiociti umani, murini e di ratto e di cellule mesenchimali umane; mantenimento e trattamento di colture di linee cellulari stabilizzate di colangiocarcinoma umano e di monociti/macrofagi murini; videoplanimetria in due dimensioni; microfluorimetria; processamento e taglio di campioni biotipici umani e murini sia congelati che fissati in formalina ed inclusi in paraffina; immunoistochimica, immunocitochimica ed immunofluorescenza su sezioni in paraffina e congelate; Fluorescent in situ hybridisation (FISH); valutazione con tecniche di morfometria computer-assistita della densità microvascolare (MVD); microdissezione laser; valutazione della motilità cellulare mediante "wound healing assay" e dell'invasività con camera di Boyden imbevuta di Matrigel o altra matrice; Estrazione di acidi nucleici con Trizol o colonnine Qiagen; trattamento delle colture cellulari con siRNA; Western Blot su lisati totali o su frazioni cellulari (nucleo/citoplasma); Saggi ELISA; Valutazione della proliferazione (MTS e BRDU) e della cell viability (MTS, trypan blue) di colture cellulari; Saggi G-LISA per la valutazione dell'attivazione di small GTPasi (Rho-A, RAC1, CDC42); tecniche di perfusione epatica *in vivo* in *Rattus norvegicus*.

Il gruppo dispone dei seguenti strumenti:

cappa sterile per colture cellulari, incubatore per cellule cappa chimica, equipaggiamento per gel-

elettroforesi, due strumenti per Western Blot, strumentazione per isolamento cellular, microscopio per ricerca a luce Bianca ed epifluorescenza equipaggiato con una videocamera raffreddata, microscopio inverso per colture cellulari, microtomo, freezer -20°C.