



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E DELL'INNOVAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA SANITARIA E BIOMEDICA E DELLA VIGILANZA SUGLI ENTI

Convenzione tra il Ministero della Salute, **Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - Irccs Ospedale Oncologico di Bari e Dott. Antonio Moschetta** per la regolamentazione dello svolgimento dei programmi della Ricerca Sanitaria relativi all'anno 2010, afferenti *l'Area Biomedica Giovani Ricercatori (ORDINARIO)*

Convenzione n. 24 /GR-2010-2314703

Premesso che

a seguito di quanto disposto dall'art. 12 e dall'art. 12 bis del D. Lgs. 30 dicembre 1992 n.502, come modificato e integrato dal D. Lgs. 229/99, concernenti il finanziamento a carico del Ministero della Salute dei progetti di ricerca presentati dai Destinatari Istituzionali, individuati dalla normativa stessa, si rende necessario, ai fini dello svolgimento dei programmi di ricerca finalizzata per l'anno 2010, approvati dalla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria nella seduta del 17 maggio 2012, disciplinare i conseguenti rapporti di collaborazione e finanziari;

il Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, su proposta della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria e sentita la Conferenza Stato Regioni, nell'ambito del Programma per la Ricerca Sanitaria, ha emanato in data 23 settembre 2011 il Bando della Ricerca Finalizzata 2010;

con il Decreto Direttoriale del 27 settembre 2011, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio presso questo Ministero - decreto n. 5292 del 03 ottobre 2011- è stata impegnata la somma complessiva di € =85.627.000,00= (ottantacinquemilioneiseicentoventisettemila/00) sul capitolo n.3398 p. g.1 "Spese per la ricerca finalizzata in attuazione degli obiettivi prioritari, biomedici e sanitari del Piano Sanitario Nazionale" per la ricerca finalizzata 2010;

con Decreto Direttoriale del 13 giugno 2012, registrato dalla Corte dei Conti il 7 settembre 2012 al Reg. 12 - foglio 384, sono stati ripartiti i fondi assegnati ai progetti di ricerca finalizzata 2010, per complessivi € =83.127.000,00= (ottantatremilioneicentoventisettemila/00), così come approvati dalla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria nella seduta del 17 maggio 2012, tra cui è previsto lo svolgimento del Progetto **GR-2010-2314703 "Role of Nuclear Receptor Coactivator PGC1-beta in the Intestinal Epithelium"** presentato dal Destinatario Istituzionale **Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - Irccs Ospedale Oncologico di Bari**. Per il predetto progetto è stato autorizzato un finanziamento da parte del Ministero della Salute pari a **€454.800,00** (quattrocentocinquantaquattromilaottocento/00);

Il Ministero della Salute

rappresentato dalla Dr.ssa M. Novella Luciani – Direttore dell'Ufficio IV della Direzione Generale Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti

Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - Irccs Ospedale Oncologico di Bari
(nel prosieguo denominato Destinatario Istituzionale)

Rappresentato da... **PROF. ANTONIO QUARANTA (RAPPRESENTANTE LEGALE)**

Dott. Antonio Moschetta

(nel prosieguo denominato Responsabile Scientifico)

stipulano e convengono quanto segue:

Articolo 1

La presente convenzione regola l'affidamento da parte del Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti - al Destinatario Istituzionale ed al Responsabile



1

Scientifico del Progetto di ricerca finalizzata dal titolo "*Role of Nuclear Receptor Coactivator PGC1-beta in the Intestinal Epithelium*" che viene finanziato dal Ministero della Salute per un importo di €454.800,00 (quattrocentocinquantaquattromilaottocento/00) con imputazione all'u.p.b. 3.1.2.10. ricerca scientifica capitolo 3398 P.G.1.

Articolo 2

Il Destinatario Istituzionale ed il Responsabile Scientifico svolgeranno il progetto secondo quanto riportato nel piano esecutivo presentato e approvato da questo Ministero ed in ottemperanza a quanto previsto dal Bando per la ricerca sanitaria 2010 di cui in premessa. Detto piano esecutivo nonché le dichiarazioni relative alle eventuali Unità Operative e alla dichiarazione del Destinatario Istituzionale e Responsabile Scientifico svolgerà in via esclusiva la propria attività presso la strutture del SSN individuata dal destinatario Istituzionale, costituiscono parte integrante della presente convenzione unitamente alle relative schede finanziarie.

Il Responsabile Scientifico si impegna a svolgere, per il periodo della ricerca, attività esclusiva presso il Destinatario Istituzionale.

Articolo 3

La ricerca avrà la durata di tre (3) anni e dovrà avere inizio entro trenta (30) giorni dalla ricezione da parte del Destinatario Istituzionale della nota con la quale il Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti - comunicherà l'avvenuta approvazione e registrazione della presente convenzione.

Il Destinatario Istituzionale dovrà comunicare la data d'inizio della ricerca, con nota sottoscritta dal Coordinatore Scientifico e dal Legale rappresentante del Destinatario Istituzionale medesimo.

Gli adempimenti previsti ai commi 1 e 2 del presente articolo costituiscono presupposti indispensabili per avviare la procedura di cui al successivo art. 4.

Il monitoraggio e la verifica del raggiungimento degli obiettivi del progetto di ricerca di cui alla presente convenzione sono affidati alla Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti.

Le parti convengono che, nel caso il Destinatario Istituzionale sia accreditato ad operare sulla rete del Workflow della Ricerca, le comunicazioni, relative a tale convenzione, saranno effettuate unicamente attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche presente su tale rete.

Articolo 4

La prima rata sarà pari al 40% del finanziamento totale di cui all'art. 1 della presente convenzione.

La procedura per il pagamento della stessa sarà avviata successivamente alla comunicazione da parte del Destinatario Istituzionale della data di inizio attività della ricerca, di cui al comma 2 dell'art.3, con contestuale richiesta del pagamento.

La successiva rata pari al 30% sarà erogata dopo la presentazione ed approvazione della relazione, di cui al successivo art. 5, ed il rimanente 30% dopo l'approvazione della conclusione del progetto, secondo le modalità stabilite dal successivo art. 7 della presente convenzione.

Articolo 5

Il Destinatario Istituzionale dovrà trasmettere, anche per quanto previsto dall'articolo 4, al Ministero della Salute, Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti, allo scadere dei 18 mesi dall'inizio della ricerca e comunque non oltre i sessanta (60) giorni da tale termine, una relazione sullo stato d'attuazione complessivo della ricerca, sottoscritta dal Responsabile Scientifico, dal Direttore Scientifico e dal Legale Rappresentante.

La predetta relazione, oltre a contenere la descrizione dell'attività svolta dalle singole Unità Operative, dovrà anche essere preceduta da una sintesi, a cura del responsabile scientifico del progetto, che descriva nella globalità lo stato di avanzamento dei lavori di ricerca.

Nel caso il Destinatario Istituzionale non adempia a quanto previsto dai precedenti commi, la Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti ha facoltà, previa comunicazione preventiva, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento ed il recupero delle somme erogate comprensive degli eventuali interessi legali maturati.

Nel caso in cui la relazione non sia considerata dalla Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti idonea a dimostrare lo stato di avanzamento della ricerca, secondo quanto previsto nel piano esecutivo approvato, l'Ufficio preposto provvederà a richiedere chiarimenti ed integrazioni al Destinatario Istituzionale che dovrà fornire risposta entro i successivi 30 giorni.

Nel caso i chiarimenti pervenuti non consentano all'Ufficio di esprimere un motivato parere favorevole lo stesso trasmetterà la documentazione alla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria per le valutazioni di competenza, dandone comunicazione al Destinatario Istituzionale. E' facoltà del Destinatario Istituzionale presentare le proprie controdeduzioni prima della seduta di valutazione della CNRS.



Il Destinatario Istituzionale, s'impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dalla Commissione stessa.

Articolo 6

Durante lo svolgimento della ricerca potranno essere richieste modifiche al piano esecutivo. Tali modifiche, comunque, non dovranno stravolgere l'impianto complessivo del documento originario allegato al presente accordo. Le proposte di variazioni, corredate dalle motivazioni fornite dal responsabile della ricerca dovranno comprovare che le modifiche stesse siano richieste per assicurare il raggiungimento degli obiettivi e che risultino indispensabili per tale finalità. Le richieste in questione dovranno essere sottoposte all'approvazione del Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti - con nota firmata dal Responsabile Scientifico e dal Legale Rappresentante del Destinatario Istituzionale ed avranno effetto solo dopo l'eventuale approvazione.

Si precisa che le eventuali modifiche apportate non devono in ogni caso comportare un aumento del finanziamento a carico del ministero.

Articolo 7

A conclusione del progetto di ricerca, per il pagamento del saldo, dovrà essere inoltrata, non oltre sessanta (60) giorni dalla data del termine della ricerca, al Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti - una relazione conclusiva che dimostri esaurientemente la coerenza dell'attività svolta con il programma esecutivo approvato, gli obiettivi raggiunti e i documenti prodotti e le relative pubblicazioni realizzate, nonché il resoconto economico complessivo delle spese sostenute.

La predetta relazione, oltre a contenere la descrizione dell'attività svolta dalle singole unità operative, dovrà anche essere preceduta da una sintesi, a cura del responsabile scientifico del progetto, che descriva nella globalità il risultato della ricerca.

Sia la relazione che il resoconto economico dovranno essere inviati seguendo l'eventuale modulistica predisposta dalla Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti tramite il workflow della ricerca, al fine di consentire il monitoraggio da parte della Commissione Nazionale della Ricerca Sanitaria. L'eventuale documentazione di supporto dovrà rimanere a disposizione della Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti presso il Destinatario Istituzionale che provvederà alla relativa custodia.

Nel caso il Destinatario Istituzionale non adempia a quanto previsto dai commi 1, 2 e 3 del presente articolo, la Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti, previa comunicazione preventiva, attiverà le procedure per la sospensione del finanziamento, richiedendo contestualmente la rendicontazione delle spese sostenute, per le conseguenti valutazioni economiche.

Nel caso in cui la relazione non sia considerata dalla Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti idonea a dimostrare lo stato di avanzamento della ricerca secondo quanto previsto nel piano esecutivo approvato, l'Ufficio preposto, provvederà a richiedere chiarimenti ed integrazioni al Destinatario Istituzionale che dovrà fornire risposta entro i successivi 30 giorni.

Nel caso i chiarimenti pervenuti non consentano all'Ufficio di esprimere un motivato parere favorevole lo stesso trasmetterà la documentazione alla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria per le valutazioni di competenza, dandone comunicazione al Destinatario Istituzionale. E' facoltà del Destinatario Istituzionale presentare le proprie controdeduzioni prima della seduta di valutazione della CNRS.

Il Destinatario Istituzionale, s'impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dalla Commissione stessa.

Articolo 8

Il Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti - in via autonoma o sentita la Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, ha facoltà di chiedere chiarimenti e può disporre verifiche durante lo svolgimento della ricerca.

Articolo 9

Il termine della ricerca potrà essere prorogato dal Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti -, per un periodo massimo di mesi 12 dalla data di scadenza iniziale, a seguito di formale, motivata e documentata richiesta del Destinatario Istituzionale inoltrata a firma del Responsabile Scientifico e del Rappresentante Legale, non oltre i novanta (90) giorni precedenti la data di scadenza della presente convenzione.

Articolo 10

La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione sia per il Destinatario Istituzionale e il Responsabile Scientifico, sarà tale per il Ministero della Salute solo dopo la sua approvazione e registrazione da parte dei competenti organi di controllo.

Articolo 11



3



La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie. Nel caso il contraente intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve farne esplicita richiesta al Ministero della Salute - Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti -. Qualsiasi documento o prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche, inerenti al progetto deve contenere l'indicazione che gli stessi sono stati ottenuti con il finanziamento del Ministero della Salute.

Il Ministero della Salute applicherà una decurtazione pari al 5% (cinque per cento) del finanziamento complessivo, qualora dalle verifiche effettuate risultasse non attuata la precedente disposizione.

Le parti convengono che il Ministero della Salute potrà dare direttamente diffusione pubblica, anche attraverso il proprio sito web, dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

Articolo 12

I beni e gli strumenti necessari per l'esecuzione del presente progetto, possono essere posti a carico dei fondi ministeriali qualora acquisiti a mezzo leasing, noleggio ovvero in comodato d'uso, per un periodo pari alla durata originale del progetto.

E' fatto divieto di utilizzare i fondi del Ministero della Salute per l'acquisto diretto di apparecchiature e materiale inventariabile e per il pagamento di quote parte stipendiali a favore del personale dipendente.

Per il tempo strettamente necessario all'esecuzione del progetto, sono ammessi unicamente contratti di lavoro subordinati o parasubordinati.

Ogni diversa regolamentazione al riguardo, deve essere adottata con apposito atto scritto fra le parti firmatarie della presente convenzione, da recepire con motivato decreto da sottoporre al visto di competenza degli Organi di Controllo.

Articolo 13

Le parti contraenti prendono atto che il finanziamento del presente progetto ricade nella gestione dei fondi per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione, delle unità previsionali di base 3.1.2.10. "Ricerca Scientifica" capitolo 3398, di pertinenza del centro di responsabilità "Dipartimento della Sanità pubblica e dell'Innovazione" - Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti dello stato di previsione del Ministero della Salute, in relazione a quanto disposto dal D.lgs. 502/92 e successive modifiche ed integrazioni.

Articolo 14

Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti la tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art.3 legge 13 agosto 2010 n.136, e successive modifiche ed integrazioni.

Si richiama particolare attenzione, al disposto del comma 5 ove si fa esplicito riferimento al Codice Unico di Progetto (CUP), di cui alla legge 16/01/2003 n.3. A tal fine il Destinatario Istituzionale si impegna a comunicare al Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti, il numero di Codice Unico di Progetto (CUP) al momento della comunicazione di cui all'articolo 3 comma 2 della presente convenzione.

Roma, li 11 DIC. 2012

IL RESPONSABILE SCIENTIFICO
Dott. Antonio Moschetta

PER IL DESTINATARIO ISTITUZIONALE
Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - Irccs Ospedale
Oncologico di Bari

Luca...

PER IL MINISTERO DELLA SALUTE

Il Direttore dell'Ufficio IV

Dr.ssa M. Novella Luciani

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e
della Vigilanza sugli Enti



RICERCA FINALIZZATA

Bando Progetti di Ricerca Giovani Ricercatori "Ricerca Finalizzata 2010 - Project Complete

Stato definitivo

Project Title: Role of Nuclear Receptor Coactivator PGC1-beta in the Intestinal Epithelium

Project Code: GR-2010-2314703

Principal investigator: Antonio Moschetta

Istitution: IRCCS Giovanni Paolo II

A. PRINCIPAL INVESTIGATOR PROFILE

NAME	INSTITUTION AND POSITION TITLE
Moschetta Antonio	IRCCS Giovanni Paolo II, Università degli Studi Aldo Moro di Bari, Head of Laboratory, Assistant Professor

EDUCATION/TRAINING	DEGREE	YEAR(s)	FIELD OF STUDY
University of Bari, Bari	Medical Doctor	1997	Internal Medicine
University of Utrecht - Utrecht (The Netherlands)	PhD	2001	Gastroenterology
University of Bari, Bari	Specialist in Internal Medicine	2002	Internal Medicine
Howard Hughes Medical Institute, University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas, Texas - Dallas, USA	Postdoctoral Fellow	2002/2005	Pharmacology, Nuclear Receptors

A.A Personal Statement

During my studies as M.D. in Italy, Ph.D. in the Netherlands and Postdoc in USA, I had the privilege to be tutored by great scientists who participated in different ways to my career development. First I learnt physiology and medicine, then I went into the translational aspect of medicine to finally get the experienced background in molecular biology and transcription. The study of lipid metabolism and its homeostatic regulatory processes was the main road I followed throughout my sub-speciality learning process. At the age of 32, I decided to come back to my country of origin and start my own independent laboratory. After six years, I can clearly state that this choice was well taken. I believe that my multidisciplinary view on any research scenario, together with my unique surgical skills for lipid metabolic animal models and my fruitful international collaborations throughout the years are to be considered relevant and strongly supportive for the success of my Unit. My laboratory has recently published few stories on strong journals such as Cell Metabolism, PLoS Biology, PNAS, Gastroenterology, Hepatology, Cancer Research, where I am the senior authors and my PhD students are in the first place of the authorship. My postdoctoral supervisors as well as my PhD mentors are not in the list of authors. Moreover, please let me add that 2 of my students already got their PhD with me and they are actually in their new laboratories in Switzerland as postdoctoral fellows. My laboratory has grown in terms of funding and also in terms of experience, technologies and good laboratory practice. Our scientific contributions have been recognized by several laboratories since I have been invited to give lecture in several Institute in Europe and US and as speaker in several conferences. Last but not least my PhD students have received several awards for their poster and oral presentations given at various conferences such as Keystone Symposia, EMBO meeting, FALK Symposia and Annual meeting of international Societies. I have been awarded several prizes such as the Young Investigator Awards from the Italian Society of Internal Medicine (2000), Italian Society of Gastroenterology (2002), Mario Coppo Award from Italian Association for the Study of Liver Disease (2004), EuroFedLipid Award (2007), David Williams Award from the Kern Aspen Lipid Conference (2011). My main contribution has been in the regulation of the lipid metabolic pathways in the gut-liver axis with relevance to atherosclerosis, metabolic syndrome, liver disease and cancer.

A.B Position and Honors

A.B.1 POSITIONS

INSTITUTION	DIVISION	LOCATION	POSITION	FROM YEAR	TO YEAR
Università degli Studi di Bari	Department of Internal and Public Medicine	Bari, Italy	Assistant Professor	2006	2011
Consorzio Mario Negri Sud	Department of Translational Pharmacology, Laboratory of Lipid Metabolism and Cancer	Santa Maria Imbaro, Italy	Group Leader	2006	2011
Howard Hughes Medical Institute, Southwestern Medical Center	Department of Pharmacology, Laboratory of Nuclear Receptor	Dallas, USA	Research Associate	2002	2005
University Utrecht Medical Center	Department of Gastroenterology	Utrecht, The Netherlands	Ph.D. Student	1998	2001

A.B.2 Awards and Honors

A.B.2.1 Official H index

Years 2000/2011 (JCR ISI Web of Knowledge, 24-11-2011)

Total N. Papers: 70

Total IF: 473,112

Total N. Citations: 1995

Average Citations per paper: 28.5

Personal H-index: 21



A.B.2.2 Awards and Honors

- Young investigator award from the Italian Society of Internal Medicine (SIMI, year 2000)
- Young investigator award from the Italian Society of Gastroenterology (SIGE, year 2003)
- Young investigator award from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF, year 2004)
- New Unit Start Up Award from the Italian Association for Cancer Research (AIRC, year 2005)
- European Young Lipid Award from European Society for Lipid Science and Technology (year 2007)
- Telethon Award (2008)
- FIRB/ERC starting independent Grant IDEAS from EU (2009-2014).
- "David L. Williams Lectureship and Award" from the Kern Aspen Lipid Conference (2011)

A.B.2.3 Other CV Informations

REFEREE AND EDITORIAL ASSIGNMENTS

Ad hoc-referee for national and international funding agencies and academies, among others the European Research Council, INTAS, AAP Physique et Chimie du Vivant, CNRS France, MIUR (PRIN-FIRB), University of Padova, Agenzia Italiana del Farmaco, Dutch Society for Hepatology, Austrian Science Foundation, Hungarian Science Foundation, Israel Science Foundation.

Ad hoc-referee for scientific journals including, among others Nature, Nature Review Drug Discovery, Cell Metabolism, Gastroenterology, Oncogene, PNAS, Cancer Research, Molecular Biology of the Cell, Molecular Endocrinology, Molecular Genetics and Metabolism, FEBS letters, Journal of Lipid Research, Journal of Hepatology, Digestive and Liver Disease, Biochimica et Biophysica Acta, American Journal of Gastroenterology, European Journal of Cancer, Molecular and Cellular Biology, Acta Biomaterialia, Molecular Medicine, PloS ONE, Traffic. 2011-2016 Editorial Board: Hepatology, PLoS one, GCB/Clinics and Research in Hepatology/Gastroenterology, World Journal of Hepatology, BBA-Molecular Basis of Disease.

Selected peer-reviewed publications(in chronological order). Do not include manuscripts submitted or in preparation.

A.C.1 max 5 best publications with bibliographic data,IF,N of Citations until date of the Proposal Project

NAME	IF	NÂ° citation
Moschetta A, Bookout AL, Mangelsdorf DJ. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model. Nat Med. 2004; 10:1352-8.	31.223	127
Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103:3920-5.	9.643	118
Choi M, Moschetta A, Bookout AL, Peng L, Umetani M, Holmstrom SR, Suino-Powell K, Xu HE, Richardson JA, Gerard RD, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Identification of a hormonal basis for gallbladder filling. Nature Medicine 2006; 12:1253-5.	28.588	63
Modica S, Murzilli S, Salvatore L, Schmidt DR, Moschetta A. Nuclear bile acid receptor FXR protects against intestinal tumorigenesis. Cancer Res. 2008; 68:9589-94 (Cover capture)	7.514	30
Lo Sasso G, Murzilli S, Salvatore L, D'Errico I, Petruzzelli M, Conca P, Jiang Z-Y, Calabresi L, Parini P, Moschetta A. Intestinal specific LXR activation stimulates reverse cholesterol transport and protects from atherosclerosis. Cell Metab. 2010; 12:187-93.	17.35	7

A.C.2 max 5 best publications of the same topic of the project proposal with bibliographic data,IF,N of citations until date of the proposal Project

NAME	IF	NÂ° citation
Modica S, Murzilli S, Salvatore L, Schmidt DR, Moschetta A. Nuclear bile acid receptor FXR protects against intestinal tumorigenesis. Cancer Res. 2008; 68:9589-94 (Cover capture)	7.514	30
Jung D, Inagaki T, Dawson PA, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ, Moschetta A. FXR agonists and FGF15 reduce fecal bile acid excretion in a mouse model of bile acid malabsorption. J Lipid Res. 2007; 48:2693-700.	4.357	38
Modica S, Gofflot F, Murzilli S, D'Orazio A, Salvatore L, Pellegrini F, Nicolucci A, Tognoni G, Copetti M, Valanzano R, Veschi S, Mariani-Costantini R, Palasciano G, Schoonjans K, Auwerx J, Moschetta A. The Intestinal Nuclear Receptor Signature With Epithelial Localization Patterns and Expression Modulation in Tumors. Gastroenterology. 2010; 138:636-48. (Cover capture)	12.899	3
Lo Sasso G, Murzilli S, Salvatore L, D'Errico I, Petruzzelli M, Conca P, Jiang Z-Y, Calabresi L, Parini P, Moschetta A. Intestinal specific LXR activation stimulates reverse cholesterol transport and protects from atherosclerosis. Cell Metab. 2010; 12:187-93.	17.35	7
D'Errico I, Salvatore L, Murzilli S, Losasso G, Latorre D, Martelli N, Egorova AV, Polishuck R, Madeyski-Bengtton K, Lelliott C, Vidal-Puig A, Seibel P, Villani G, Moschetta A. PGC1a is a metabolic regulator of intestinal epithelial cell fate. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108:6603-6608.	9.771	2



A.C.3 max 5 most recent publications with bibliographic data,IF,N of citations until date of the Proposal Project

NAME	IF	NÂ° citation
------	----	--------------

[Handwritten signature]

Modica S, Murzilli S, Salvatore L, Schmidt DR, Moschetta A. Nuclear bile acid receptor FXR protects against intestinal tumorigenesis. <i>Cancer Res.</i> 2008; 68:9589-94 (Cover capture)	7.514	30
Lo Sasso G, Celli N, Caboni M, Murzilli S, Salvatore L, Morgano A, Vacca M, Pagliani T, Parini P, Moschetta A. Down-regulation of the LXR transcriptome provides the requisite cholesterol levels to proliferating hepatocytes. <i>Hepatology.</i> 2010; 51:1334-44.	10.84	5
Lo Sasso G, Murzilli S, Salvatore L, D'Errico I, Petruzzelli M, Conca P, Jiang Z-Y, Calabresi L, Parini P, Moschetta A. Intestinal specific LXR activation stimulates reverse cholesterol transport and protects from atherosclerosis. <i>Cell Metab.</i> 2010; 12:187-93.	17.35	7
D'Errico I, Salvatore L, Murzilli S, Losasso G, Latorre D, Martelli N, Egorova AV, Polishuck R, Madeyski-Bengton K, Lelliott C, Vidal-Puig A, Seibel P, Villani G, Moschetta A. PGC1a is a metabolic regulator of intestinal epithelial cell fate. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2011; 108:6603-6608.	9.771	2
Modica S, Petruzzelli M, bellafante E, Murzilli S, Salvatore L, Celli N, Di Tullio G, Palasciano G, Moustafa T, Halibasic E, Trauner M, Moschetta A. Selective activation of nuclear bile acid receptor FXR in the intestine protects mice against cholestasis. <i>Gastroenterology</i> 2011; Nov 1; in press.	12.032	0



C Rationale, AIMS AND IMPACT

C1 Background

Metabolic networks are modulated by the expression of some transcription factors capable of binding DNA sequences to drive target gene regulation. Nuclear Receptors (NR) are a superfamily of ligand-activated transcription factors, responsible for the activation of sets of genes involved in multiple cellular activities. NR superfamily includes the steroid and thyroid hormone receptors. After binding to their cognate ligands, NR form either homodimers or heterodimers which bind to DNA response elements to regulate gene transcription (1). NRs can exert either positive or negative effects on gene transcription depending on their ligand and on their interactions with coactivator or corepressor proteins (2). Nowadays, there is clear evidence ascribing coactivators as a class of transcriptional coregulators that enhance transcription through the interaction with others transcription factors acting as main regulators in metabolic processes. They provide an additional control without binding DNA sequence themselves, introducing modifications to the chromatin of gene regulatory elements or allowing the recruitment of the transcriptional machinery on promoters facilitating temporal and tissue specific regulation (3,4).

Recent studies have highlighted the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) coactivator-1 (PGC-1) family as pivotal players in the regulation of lipid and oxidative metabolism (5). PGC-1alpha was first identified from a brown fat cDNA library in 1998 and it is hitherto the most characterized member of the PGC-1 family (6). PGC-1alpha strongly induces in almost every tissue the expression of proteins implicated in energy homeostasis through well-known mitochondrial regulators such as estrogen-related receptors (ERRs), peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and nuclear respiratory factors (NRFs) (7-9). PGC-1beta was identified by its high similarity with PGC-1alpha since the two coactivators share a high degree of sequence identity across the entire molecule, including three nuclear hormone receptor-interacting motifs LXXLL at the N-terminus (10). Moreover, PGC-1beta tissue distribution pattern is very similar to that of PGC-1alpha with high expression in oxidative tissues such as brown adipose tissue (BAT), heart, and slow-twitch soleus muscle (11). However, despite the overlap of their expression pattern PGC-1alpha and PGC-1beta display great differences in response to different stimuli. While PGC-1alpha expression is greatly enhanced in BAT during cold exposure to stimulate fuel intake, fatty acid oxidation and expression of uncoupling protein 1 (UCP-1) for adaptive thermogenesis, PGC-1beta level remains stable under these conditions (6,10). Consistent with these evidences in vivo, PGC-1alpha mRNA, but not PGC-1beta, is greatly induced in brown adipose cell lines after treatment with beta3-adrenergic receptor agonist, which is able to induce this coactivator also in live animals (12,13). Another tissue implicated in adaptive thermogenesis is skeletal muscle, especially in adult mammals in which the amount of BAT is relatively little. Also in this tissue after cold exposure and exercise PGC-1alpha but not PGC-1beta is induced, mainly in type IIa fibers, through the activation of Calcineurin A and CaMK pathways. These coactivators in myotubes stimulates expression of glucose transporter 4 (GLUT4), mitochondrial oxidative metabolism and muscles specification in slow-twitch fibers (14,15). Furthermore, during fasting PGC-1alpha is up-regulated in the liver, enhancing hepatic fatty acid oxidation, inducing several genes of electron transport chain and mitochondrial biogenesis, glucose uptake, and coactivating Hepatocyte Nuclear Factor 4 (HNF-4) and Forkhead box protein O1 (FOXO1) to drive expression of genes involved in gluconeogenesis such as Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), fructose 1,6-biphosphatase, and glucose-6-phosphatase (16,17). Under prolonged period of fasting, cyclic AMP (cAMP) response element binding (CREB) induces expression of hepatic PGC-1alpha, which subsequently mediates the activation of gluconeogenesis in response to glucagon and glucocorticoids (18). Moreover PGC-1alpha expression is suppressed by insulin, as it has been shown in Liver-specific Insulin receptor Knock-Out (LIRKO) mice in which the liver presents very high level of the coactivator (16). On the other hand, ectopic overexpression of PGC-1beta results in robust induction of genes implicated in mitochondrial electron transport system and in beta-oxidation of fatty acids without affecting gluconeogenic genes (19). Thus, PGC-1beta seems to act, more than PGC-1alpha, as molecular player in supplying cellular energy through a combination of activated fatty acid oxidation gene expression with increased mitochondrial activity.

C2 Aims

The lipid regulatory transcriptional circuits are playing a central role in the homeostatic regulation of fluxes as well as energy supply in energy demanding tissues such as the liver and the intestinal mucosa. Indeed, enterocytes govern complex metabolic phenomena such as apical absorption from the lumen, intracellular assembly and basolateral secretion in the blood. Most of these processes are tightly transcriptionally regulated and highly energy required. Moreover, the entire intestinal mucosa regeneration process requires mechanisms balancing cell proliferation versus migration, differentiation and consequent apoptosis. These events are regulated via compartment specific transcription factors and respond to nutritional stimuli. Here we aim at dissecting PGC-1beta functions focusing on tissue specific gain and loss of function model in the intestinal epithelium. We will focus on the network among PGC-1beta, mitochondrial metabolism and intestinal mucosa regeneration and tumorigenesis.

C3 Main Expected Results and Impact

Intestinal epithelial renewal occurs in the crypts through a coordinated series of events involving proliferation, differentiation and migration toward the intestinal lumen. Pluripotent stem cells at the crypt bottom generate progenitors that occupy the lower third of the crypt. In the midcrypt region,

the cells differentiate into one of the functional cell types of the intestine. At the epithelial surface, cells undergo apoptosis and/or extrusion into the lumen. The entire process takes approximately 35 days. The maintenance of the gastrointestinal mucosa function and structure, which involves the control of the intestinal crypt architecture, cell proliferation, migration and apoptosis, depends on several factors also present in the luminal content. During this migration, cells change their metabolic profile, shifting the energy source from glycolysis to oxidative phosphorylation (OXPHOS) (20). The mucosal architecture is maintained by a continuous renewal during which the rate of cell production by the crypt compartment is balanced by apoptosis at the tip of the villus. Current evidences indicate the well known Wnt/beta-catenin pathway (21) as the main force in the regulation of the crypt-villus homeostasis. Under physiological conditions intestinal epithelial cells migrate from the crypt to the top of the villus, reduce their proliferative activity and modify their metabolic behavior becoming competent for apoptosis (22). The capacity to undergo apoptosis is paralleled by reactive oxygen species (ROS) accumulation, probably due to the unbalanced ratio between increased respiration and lower activity of the antioxidant enzymes in the differentiated compartment of the villi (23). This weak scavenging of ROS might represent one of the final metabolic pathways taking place in the well known APC-driven apoptosis in the apical enterocytes, whereas in the crypt the presence of high level of antioxidant capacity protects cells from death (24).

When a somatic mutation occurs, few cells are able to escape apoptosis, thus promoting tumor progression. During carcinogenesis, given the hypoxic microenvironment and cataplerotic reactions, tumor cells undergo an early metabolic adaptation, becoming prone to glycolysis for energy production (25). In 1956, Warburg formulated a paradox stating that cancer cells, will still use the high glycolytic capacity instead of the more efficient OXPHOS (26) even in oxygen rich environment. This adaptation confers a state of apoptosis resistance, sustaining cellular proliferation, cancer progression and resistance to chemotherapy (25). PGC-1alpha and PGC-1beta participate in a variety of biological responses that require the shift from glycolytic to oxidative metabolism, such as thermogenesis in brown adipose tissue, fiber-type switching in skeletal muscle, and fatty acid beta-oxidation along with gluconeogenesis in liver. Therefore, we sought to explore whether PGC-1alpha and PGC-1beta may influence the metabolic fate of intestinal epithelial cells in normal and pathological processes such as intestinal differentiation and tumorigenesis, respectively. In spite of the large amount of information about the role of PGC-1alpha and PGC-1beta in high-energy demand tissues, nothing has yet been reported about their role in the intestine. Following this idea and the experiments proposed in the last year version of this project, we have recently shown in PNAS 2011 (D'Errico et al.) that in the intestinal epithelium PGC-1alpha drives mitochondrial biogenesis and respiration in the presence of reduced antioxidant enzyme activities, thus determining the accumulation of reactive oxygen species and fostering the fate of enterocytes toward apoptosis. Here we now focus on the eventual role that PGC-1beta might have in this pathway. Since the alteration of mitochondrial catalysts of apoptosis can radically alter the tumor progression, we aim to speculate if PGC-1beta with its prominent role in mitochondrial biology could metabolically affect the longevity of enterocytes in the crypt-to-villus axis and the development of cancer.

D ORIGINALITY OF THE PROPOSAL PROJECT

In the present proposal, for the first time, we aim at dissecting the role of nuclear receptor coactivator PGC1beta in the crypt-to-villus epithelial axis of the intestinal mucosa. The project is highly innovative in that nothing is known on the role of PGC1beta in the gut and in the intestinal tumorigenesis process. Indeed:

1. we will dissect the regulation of mitochondrial function in the gut which is of great interest for the study of enterocyte life-span and PGC1beta is a well know transcriptional regulator of mitochondrial biosynthesis and activity
2. we aim to uncover the molecular mechanisms that govern transcriptional activity of genes that encode for proteins directly involved in the balacing of the Redox status (ROS formation, accumulation and scavenger systems)
3. we will provide data on the direct role of PGC1beta in these processes (intestinal lifespan and tumorigenic potential) using newly generated gain and loss of function mouse model for tissue-specific overexpression and knockdown of PGC1beta solely in the enterocytes.

E Methodology

E1 Study Design

We wish to achieve these goals:

- Establish and phenotype iPGC-1beta mice.
- Determine the effects of PGC-1beta over-expression in intestine of mice treated with carcinogens. Establish and phenotype the villin-Cre-PGC-1beta^{fl/fl} mice, and start the intercross of iPGC1beta mice with ApcMin^{+/+} mice.
- Challenge and phenotype the villin-Cre-PGC-1beta^{fl/fl} mice with colitis associated- carcinogenesis and lipid metabolic pathways.
- Phenotype the iPGC1beta-ApcMin^{+/+} mice.
- Unmask the role of PGC-1beta in the intestine and identify the regulatory transcriptional circuits at the basis of the observed phenotype (enterocyte ageing, metabolic pathways and tumorigenesis).

We chose to use gain and loss of function model. We generated mouse models in which human PGC-1beta is selectively over-expressed only in the intestinal epithelial cells. Thus, by sub-cloning the hPGC-1beta coding sequence down-stream the villin promoter, we generated the iPGC-1beta transgenic mice. For this purpose, we are generating intestine specific knock-out mice using a villin-Cre (Alb-Cre) [transgenic mice B6.Cg-Tg(Villin-cre)^{21Mgn/J}] line of mice in which the promoter and upstream enhancer of the mouse villin gene were used to direct intestine-specific expression of Cre recombinase. When used in combination with a floxed PGC-1beta gene allele (PGC-1beta flox), the villin-Cre transgene led to an intestine-specific knock-out of these coactivators. Our final goal is to cross iPGC-1beta mice and villin-Cre-PGC-1beta^{fl/fl} mice with ApcMin^{+/+} mice, to also obtain genetic model of cancer development in the presence of absence of PGC-1beta in the intestine. Moreover, we will treat both models of gain of function and loss of function with single intra-peritoneal injection of azoxymethane (AOM) to initiate cancer by alkylation of DNA facilitating base mispairing and with subsequent three cycles of oral dextran sodium sulfate (DSS) to sustain the intestinal tumor progression via induction of colitis.

E2 Preliminary Data

We first investigated the expression of PGC-1beta in the intestine analyzing mRNA transcripts from mouse tissues. We found significant PGC-1beta levels in the gastro-intestinal tract, particularly in the colon. To translate the relevance of PGC-1beta in the physiological context of the intestinal epithelium, we generated mouse models in which human PGC-1beta is selectively over-expressed in the enterocytes. Thus, by sub-cloning the



hPGC-1beta coding sequence down-stream the villin promoter, we generated the iPGC-1beta transgenic mice. These mice express the hPGC-1beta transgene in the entire length of their intestines. Over-expression of PGC-1alpha and PGC-1beta along the crypt-villus seems to have different effects on the morphology of the villi in the small intestine and in the colonic epithelium. Indeed, the over-expression of PGC-1alpha and PGC-1beta show striking differences in the dimension of villi and crypts, resulting visibly shorter in iPGC1alpha mice as compared to wild type mice whereas iPGC1beta transgenic mice exhibited longer villi. This peculiar morphology might result from an unbalanced epithelial cell apoptosis and proliferation leading to an earlier shedding of cells from the surface and to a final reduction of villus sizes with PGC-1alpha over-expression or to an extended life with PGC-1beta. It is intriguing that the difference in morphology caused by the two coactivators mirrors their localization along the crypt-axis, since PGC-1alpha expressed in the differentiated compartment, seems to be a major player in process such as apoptosis and differentiation of the enterocytes while PGC-1beta, expressed along to the crypt-villus axis with higher expression in the proliferative compartment might preserve the cells from cell death. Both coactivators are able to induce their target genes in the intestinal epithelium, such as MCAD, cytC, TFAM and ATPbetasynt. However only PGC-1beta enhances also the expression of mitochondrial antioxidant enzymes, such as SOD2. This could be protective against ROS accumulation due to high respiration rate occurring in the differentiated enterocytes, where the activity of SOD2 is physiologically reduced (23). This intriguing question will be answered if this project will be proposed for funding.

E3 Bibliographic Data

1. Mangelsdorf, D.J. et al. Cell 83, 835-839 (1995).
2. McKenna, N.J. & O'Malley, B.W. Cell 108, 465-474 (2002).
3. Naar, A.M., Lemon, B.D., & Tjian, R. Annu. Rev. Biochem. 70, 475-501 (2001).
4. Spiegelman, B.M. & Heinrich, R. coactivators. Cell 119, 157-167 (2004).
5. Lin, J., Handschin, C., & Spiegelman, B.M. Cell Metab 1, 361-370 (2005).
6. Puigserver, P. et al. Cell 92, 829-839 (1998).
7. Finck, B.N. & Kelly, D.P. J. Clin. Invest 116, 615-622 (2006).
8. Puigserver, P. et al. Science 286, 1368-1371 (1999).
9. Wang, Y.X. et al. Cell 113, 159-170 (2003).
10. Lin, J., et al. J. Biol. Chem. 277, 1645-1648 (2002).
11. Meirhaeghe, A. et al. Biochem. J. 373, 155-165 (2003).
12. Boss, O. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 261, 870-876 (1999).
13. Gomez-Ambrosi, J., Fruhbeck, G., & Martinez, J.A. Mol. Cell Endocrinol. 176, 85-90 (2001).
14. Michael, L.F. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 98, 3820-3825 (2001).
15. Lin, J. et al. Nature 418, 797-801 (2002).
16. Yoon, J.C. et al. Nature 413, 131-138 (2001).
17. Rhee, J. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 100, 4012-4017 (2003).
18. Herzig, S. et al. Nature 413, 179-183 (2001).
19. Lin, J. et al. J. Biol. Chem. 278, 30843-30848 (2003).
20. Pitari, G.M. et al. Clin. Pharmacol. Ther. 82, 441-447 (2007).
21. Rubinfeld, B. et al. Science 272, 1023-1026 (1996).
22. Clevers, H. Cell 127, 469-480 (2006).
23. Turan, A. & Mahmood, A. Dig. Dis. Sci. 52, 1840-1844 (2007).
24. Morin, P.J., Vogelstein, B., & Kinzler, K.W. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 93, 7950-7954 (1996).
25. Gatenby, R.A. & Gillies, R.J. WhNat. Rev. Cancer 4, 891-899 (2004).
26. Warburg, O. Science 124, 269-270 (1956).

E4 Work Methodology

Mouse colonies: Currently available mouse models at Consorzio Mario Negri Sud (CMNS) include: wild type FVB and C57BL mice, APCMin/+ mice, Villin-PGC-1beta mice. All of the proposed studies involving animals have been approved by the CMNS IACRAC committee.

-Morphological analysis: light microscopy, electron tomography, electron and laser confocal (video) microscopy.

-Immunohistochemistry: Immunohistochemistry will be performed with paraffin embedded liver and intestine sections and different antibodies will be employed. Sections will be deparaffinized in xylene and the endogenous peroxidase activity quenched by incubation for 30 min in 0.3% H₂O₂ diluted in PBS. Slides will be rinsed in PBS and blocked in 3% normal goat serum in PBS for 30 minutes. Antibodies will be applied and the samples incubated in a humid chamber at 4° C for 12 hrs. The slides will be rinsed three times in PBS followed by application of the secondary antibody (goat anti rabbit) for 30 mins. After rinsing in PBS, horseradish streptavidin peroxidase in PBS will be applied for 30 mins, followed by three rinses in PBS. Slides will be developed in fresh diaminobenzidine tetrahydrochloride and H₂O₂ for 10 mins, after which the slides will be rinsed and counterstained in Harris Hematoxylin stain for 5 sec. Slides will be rinsed, dehydrated, and mounted with permount. Stained sections will be photographed using the microscope facility at the CMNS.

-Electron microscopy: Ileum and colon tissues were dissected, washed with PBS, and fixed in 1% glutaraldehyde dissolved in 0.2 M HEPES buffer (pH 7.4) for 30 min at room temperature. The specimens were then postfixed for 2 h in OsO₄. After dehydration in graded series of ethanol and propylene oxide, the cells were embedded in Epon 812 (Fluka) and polymerized at 60°C for 72 h. Thin sections were cut at the Leica EM UC6, counterstained with uranyl acetate and lead citrate. EM images were acquired from thin sections using a Philips Tecnai-12 electron microscope equipped with an ULTRA VIEW CCD digital camera (Philips, Eindhoven, The Netherlands).

-Molecular biology analysis: Gene expression will be evaluated quantitatively (RT-qPCR) in 96 wells optical reaction plates in our validated ABI 7500HT FAST machine. Protein levels will be determined by Western Blot analysis (BIORAD) and via Proteomics DIGE approaches. Reporter assay on target gene promoter will be studied on a 96-well plate luminometer based system (Thermo lab). RT-qPCR Primer design and validation: The primers for our genes of interest were designed according to the software Primer Express (Applied). Microarray gene expression and microrna analysis will be conducted on RNA extracted from the ileum and livers of wild type and transgenic mice. Experiments will be conducted using the Whole-Genome gene expression direct hybridization assay via Mouse Expression Bead Chips on the HiScan Illumina (Illumina Inc. San Diego, CA). The metabolic pathways differentially expressed in our transgenic mice will be identified using the DAVID software on the DAVID Bioinformatics



Resources web site (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>) as well as at the Ingenuity platforms. The complete database of the results will be deposited in the requested web-bank. Chromatin immunoprecipitation assays (ChIP): Once the region required for NR mediated transcriptional activation will be detected, its interaction with the protein will be tested using ChIP assay (UPSTATE). ChIP seq will be performed with the SQ module that will be acquired for our HiSCAN instruments with the budget of the present project. Electrophoretic mobility shift assays (EMSA): EMSA will be performed using radiolabeled probes encompassing the PGC1-NR responsive regions of the promoters.

- Metabolic Assays with Lipid Analysis and Mitochondrial function.

Fatty acid oxidation assay will be performed using radioactive palmitic acid and measuring radioactive water release in the aqueous phase. Fatty Acid synthesis will be studied in vivo using radioactive water incorporation in liver fractions. In vivo fatty acid absorption will be performed using radiolabeled isotopes: Similarly in vivo cholesterol absorption will be performed with the dual isotope techniques. MTDNA will be measured by RTqPCR. ROS analysis will be determined using were determined using CM-H2DCFDA. Our laboratory has extensive experience with these metabolic procedures as demonstrated in the recently published papers by our group.

E5 Possible Critical Aspects

We are generating for the first time new tissue specific overexpressing and knockdown mouse models for PGC1beta in the intestine. We recognize that several different outcomes could arise during the phenotyping procedures of the present mice and we also know that within the framework of this program we will be tempted by slightly modifying the type of experimental plan (for example, include new studies on lipid metabolic pathways such as directly focusing on fatty acid synthesis, absorption and secretion from enterocyte, or cholesterol metabolic pathways coupled to chylomicrons and cholesterol esters basolateral secretion). Nevertheless, we think that the high potential for novel discoveries that could be generated during this project provides the impetus to address these scientific questions in the framework of this program.

E6 Milestones

Identification of novel PGC1beta orchestrated scenarios in the enterocytes that regulate longevity, lifespan and tumor progression in the intestinal mucosa.

F TOOLS;INSTRUMENTS AND COLLABORATION

This project will be conducted at the IRCCS Giovanni Paolo II in collaboration with the Consorzio Mario Negri Sud. The PI has full independence in terms of grant application, paper submission, budget allocation and utilization. Our Institute, in fact, has a long tradition for recruiting full independent start-up young investigators, with specific grants obtained from Marie Curie Excellence, EU (FP5-7), EMBO, FEBS, AIRC and Telethon.

Laboratory space: 75mq laboratory + 1 "normal" culture room + 1 "phase 2" culture room for adenoviruses + 2 cold room benches + animal care surgical facility. Office space: 45mq. Computer equipment: Cutting edge computer facilities for data and word processing and image analysis, with the most advanced software. Major Equipment: iSCAN Illumina, HiScanSQ Illumina, Real time Q-PCR ABI HT7500 96 well plate; Luminoscan Luminometer 1-384 well plate; MicroSpectrophotometer 96 well plate; Electron (Zeiss EM109T and Philips TEM001 electron microscopes); optical microscopy equipment (LSM510 Zeiss confocal microscope); TILL Photonics high-speed video microscope and normal and inverted epifluorescence microscopes); 2 complete microinjection setups (Eppendorf 5246 Transjector, 5242 Microinjector and 5171 Micromanipulator and Narishige micromanipulators); electronic (Packard Instant Imager) and fluorescence (Fujifilm Bas 1800 II) autoradiography equipment; Savant Speed Vac; Biorad GenePulser II electroporation apparatus; FPLC; HPLC; Ultracentrifuges. Core Facilities and Services: Animal Care Unit (for pathogen free animal housing, breeding and crossing, 350 mq); Histology Facility; Proteomics Facility; Mass Spectrometry; Fluorescence_activated cell sorting service; Microarray Service (external source); Microinjection for transgenic mice generation (external sources); Informatics service; Electronic and Mechanical workshops; a 42 (3-bed, 2-bed or 1-bed) apartment Guest House for Visiting Scientists, Postdoctoral fellows and Ph.D. Students; administrative assistants able to handle purchases, shipments, editorial matters, submission and administration of all scientific proposals, meeting organization; 5 Departments with a total of 19 Laboratories and several Research Units with 3 active EMBO members.

G RELEVANCE AND IMPACT FOR THE NATIONAL HEALTH SYSTEM (SSN)

The last decades of rapid scientific progress in cancer research produce a huge body of knowledge of complex molecular mechanisms that comes from the discovery of several mutations that produces more efficient oncogenes and/or weak tumor suppressors. However, the capability of tumor cell population to grow is due not only to their rate of cell proliferation but also to the ability to escape to apoptosis. Indeed, the acquired resistance to cell death is a hallmark of most types of cancer. Since the alteration of mitochondrial catalysts of apoptotic pathway can radically alter the tumor progression, our scientific question aims to speculate if PGC-1beta with its prominent role in mitochondrial biology could affect the development of intestinal cancer and eventually if it is possible to target it. Thus, in the long term, the present project aims to provide a putative scenario in which expression and function of PGC1beta in the enterocytes might serve as a novel diagnostic and prognostic marker of colon cancer as well as to provide a novel target that via modification of mitochondrial function could be established as tailored pharmacological and nutraceutical anti-cancer metabolic strategy.

H:COMPLIANCE WITH THE CALL OBJECTIVES

Yes or No

yes

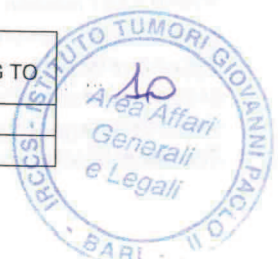
Reasons

Young investigator, novel multidisciplinary questions, previously demonstrated quality in the execution of the described experiments as clearly shown by the list of papers and awards.

I PROPOSAL BUDGET

COSTS	LIST OF PROJECT OVERALL COSTS	LIST OF PROJECT COSTS PROPOSED FOR FUNDING TO THE MOH
Permanent staff	100000	
Researcher Contracts	200000	200000

mm



Missions	26000	26000
Instruments and tools (Leasing - Rent)	60000	60000
Consumables	230000	230000
Published works, Meetings	20000	20000
IT Services and data bases	4000	4000
Overheads	60000	60000
Coordination Costs		
Total	700000	600000

APPROVAZIONE

ES

[Handwritten signature]



Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Rimodulazione Ricerche Finalizzate

RIEPILOGO PROGETTO	Progetto:	Role of Nuclear Receptor Coactivator PGCI-beta in the intestinal Epithelium	Codice Progetto:	GR-2010-2314703
Struttura		IRCCS		
Istituto		IRCCS Giovanni Paolo II		
Responsabile Progetto.		Antonio Moschetta		

FINANZIAMENTO APPROVATO		€	454.800,00
VOCI DI SPESA			
Personale a Contratto	€	200.000,00	
Missioni	€	5.000,00	
Attrezzature (Leasing-Affitto)	€	60.000,00	
Consumi	€	145.000,00	
Publicazioni Convegni	€	5.000,00	
Elaborazione Dati	€	2.000,00	
Spese Generali (Overhead)	€	37.800,00	
Spese Coordinamento	€	-	
Totale	€	454.800,00	
QUADRATURA			0

Il Responsabile del Progetto: Antonio Moschetta
ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II - BARI


Il Direttore Scientifico: Angelo Paronico
IL DIRETTORE SCIENTIFICO

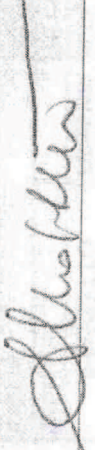
Il Legale Rappresentante: Prof. Antonio Quaranta
IL DIRETTORE GENERALE

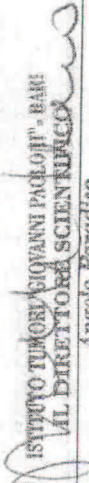


UO1	Progetto: Role of Nuclear Receptor Coactivator PGC1-beta in the intestinal Epithelium	Codice Progetto: GR-2010-2314703
denominazione	Laboratorio di Oncologia Sperimentale	
istituto	IRCCS Giovanni Paolo II	
responsabile U.O.	Antonio Moschetta	

VOCI DI SPESA	RIPARTIZIONE FINANZIAMENTO
personale a Contratto	€ 200.000,00
missioni	€ 5.000,00
attrezzature (Leasing-Affitto)	€ 60.000,00
consumi	€ 145.000,00
pubblicazioni Convegni	€ 5.000,00
laborazione Dati	€ 2.000,00
spese Generali (Overhead)	€ 37.800,00
spese Coordinamento	€ -
Totale	€ 454.800,00

Responsabile dell'UO1: 

Responsabile del Progetto: 

Direttore Scientifico: 

ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II - BARI
 AL DIRETTORE SCIENTIFICO
 Angelo Paradiso





RIEPILOGO UNITA' OPERATIVE	Progetto:	Codice Progetto :
Struttura	Role of Nuclear Receptor Coactivator: PGC1-beta in the Intestinal Epithelium	GR-2010-2314703
Istituto	IRCCS	
Responsabile Progetto.	IRCCS Giovanni Paolo II Antonio Moschetti	

DISTRIBUZIONE COSTI FINALE DOPO RIMODULAZIONE SU FINANZIAMENTO APPROVATO

STRUTTURA	LABORATORIO / SPERIMENTALE	INTEGRAZIONE	UO1	UO2	UO3	UO4	UO5	UO6	UO7	UO8	UO9	UO10	TOTALE
	IRCCS Giovanni Paolo II												
VOCI DI SPESA													
Personale a Contratto	€ 200.000,00	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	200.000,00
Missioni	€ 5.000,00	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	5.000,00
Attrezzature (Leasing-Affitto)	€ 60.000,00	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	60.000,00
Consumi	€ 145.000,00	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	145.000,00
Pubblicazioni Convegni	€ 5.000,00	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	5.000,00
Elaborazione Dati	€ 2.000,00	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	2.000,00
Spese Generali (Overhead)	€ 37.800,00	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	37.800,00
Spese Coordinamento	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€
Totale	€ 454.800,00	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	€	454.800,00

Il Responsabile del Progetto:

Antonio Quaranta

Il Legale Rappresentante:


IL DIRETTORE GENERALE
 Prof. Antonio Quaranta

Il Direttore Scientifico:

ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II - BARI
IL DIRETTORE SCIENTIFICO
Angelo Paradiso

QUADRATURA



 Ministero della Salute Direzione Generale Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza Enti BANDO PROGETTI DI RICERCA GIOVANI RICERCATORI - RICERCA FINALIZZATA 2010	Project Title: Role of Nuclear Receptor Coactivator PGC1-beta in the Intestinal Epithelium
	Institution: IRCCS Giovanni Paolo II
Project Code: GR-2010-2314703	

DATI DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR E DEI COORDINATORI UNITA' OPERATIVE

Nome	Cognome	Data di Nascita	Codice Fiscale
Antonio	Moschetta	08/06/1973	MSCNTN73H08A893Q

RIFERIMENTI PROFESSIONALI

Sede Lavoro	Università degli Studi Aldo Moro di Bari		
Posizione Attuale	Ricercatore Confermato, Università degli Studi Aldo Moro di Bari		
Indirizzo Lavoro	Piazza G. Cesare, 11 Bari		
Sede svolgimento del Progetto	IRCSS Giovanni Paolo II		
	Telefono	Fax	E-mail
	0805555387	0805555388	antonio.moschetta@gmail.com
			Cellulare
			3382782726

EVENTUALI UNITA' OPERATIVE

U.O. 1

Istituzione	IRCSS Giovanni Paolo II		
Divisione	Laboratorio di Oncologia Sperimentale		
Responsabile U.O.	Antonio Moschetta		
Indirizzo Lavoro	Viale Orazio Flacco, 65 Bari		
	Telefono	Fax	E-mail
	080/5555387	080/5555388	antonio.moschetta@gmail.com

U.O. 2

Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail

U.O. 3

Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail

U.O. 4

Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail




U.O.5

Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail

U.O.6

Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail

U.O.7

Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail

U.O.8

Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail

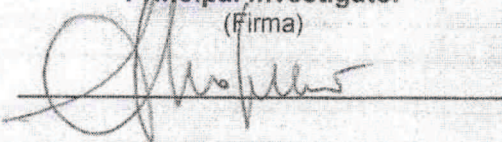
U.O.9

Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail

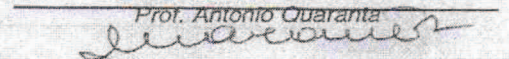
U.O.10

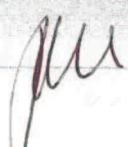
Istituzione			
Divisione			
Responsabile U.O.			
Indirizzo Lavoro			
	Telefono	Fax	E-mail

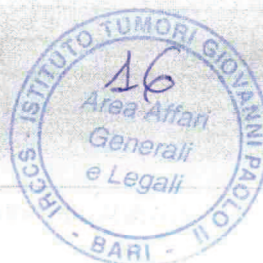
Principal Investigator
(Firma)



Rappresentante Legale
ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II
I.R.C.C.S. BARI
DIRETTORE GENERALE
Prof. Antonio Guaranta



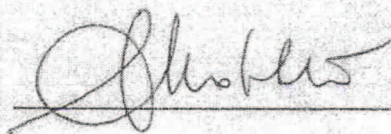




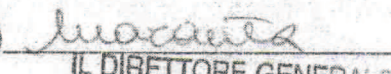
 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza Enti BANDO PROGETTI DI RICERCA GIOVANI RICERCATORI - RICERCA FINALIZZATA 2010</p>	Project Title: Role of Nuclear Receptor Coactivator PGC1-beta in the Intestinal Epithelium
Project Code: GR-2010-2314703	Institution: IRCCS Giovanni Paolo II
DISTRIBUZIONE BUDGET PROGETTO COMPLETO	Principal Investigator: Antonio Moschetta

1 Personale a Contratto: N° Contratti: 3 Mesi Contratto Totali: 84 Professionalità a Contratto: 1 tecnico di laboratorio (20,000.00 per anno per 1 anno); Istologia IHC - 1 Biologo (30,000.00 per anno per 3 anni); Biologia Molecolare - 1 Medico o Biologo Molecolare (30,000.00 per anno per 3 anni) Totale Costo 200,000,00
2 Missioni Elencazione N° Missioni e Costo - Motivazione Due Ricercatori dell' Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari presso CMNS per supporto ai lavori su animali lì da eseguire in regime di stretta collaborazione scientifica. Due ricercatori per 3 giorni per 3 volte l'anno. Totali Missioni 5,000,00
3. Apparecchiature e Strumentazione (Leasing-Rent): Tipologia Apparecchiatura Mesi Contratto - Motivazione Real time PCR Totali Costo Apparecchiature 60,000,00
4a CONSUMI: Reagenti - Descrizione Real time QPCR, saggi ELISA, reagenti per analisi di espressione di RNA, proteine, istologia Totali Costo Reagenti 115,000,00
4b CONSUMI: Modelli Animali- N° Animali, Tipologia, Descrizione Modelli Animali: topi fl/fl villin-Cre e topi ApcMin/+ Totali Costo 30,000,00
4c CONSUMI. Subcontratti: Tipologia Subcontratti Costo per subcontratto Motivazione Totali Costo Subcontratti
4d CONSUMI Costi Pazienti: Tipologia, Descrizione e Motivazione Totali Costo Pazienti
4e. Costi Pubblicazioni: N° Pubblicazioni Stimati e Motivazione Costo Pubblicazioni su riviste ad alto impact factor Totale Costi Pubblicazioni 3,000,00
4f. Costi Altro Specificare Tipologia e Quantità Spese generali Totale Costi Altro 37,800,00
5. Convegni: N° e descrizione Convegni Stimati e Motivazione Costo Poster e comunicazioni orali a congressi internazionali Totale Costi Convegno 2,000,00
6. Elaborazioni Dati Servizi IT - Statistici e Basi dati: Tipologia, Descrizione e Motivazione Analisi statistiche dei dati Totali Servizi IT 2,000,00
7. Costi di Coordinamento: Descrizione Costi e Motivazione Totale Costi Coordinamento


Principal Investigator (Firma)



Rappresentante legale (Firma)


 IL DIRETTORE GENERALE


 Pagina 4

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale Ricerca Sanitaria e Biomedica e dello Vigilanza Enti BANDO PROGETTI DI RICERCA GIOVANI RICERCATORI - RICERCA FINALIZZATA 2010</p>	<p><i>Project Title: Role of Nuclear Receptor Coactivator PGC1-beta in the Intestinal Epithelium</i></p>
<p>Project Code: GR-2010-2314703</p>	<p><i>Institution:</i> IRCCS Giovanni Paolo II</p>
	<p><i>Principal Investigator:</i> Antonio Moschetta</p>

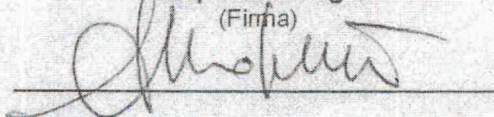
MILESTONE

OBIETTIVI PREVISTI

1° anno	Produzione topi transgenici iPGC-1beta e fl/fl villin-Cre-PGC-1beta
2° anno	Produzione topi transgenici iPGC-1beta-ApcMin/+
3° anno	Analisi delle pathway metaboliche lipidiche nei topi fl/fl villin-Cre-PGC-1beta
Fine progetto	Identificazione nell'enterocita del ruolo di PGC-1beta nel regolare la longevità, l'invecchiamento e la progressione del tumore nella mucosa intestinale.

Principal Investigator

(Firma)



Rappresentante Legale

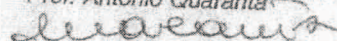
(Firma)

ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II

I.R.C.C.S. BARI

DIRETTORE GENERALE

Prof. Antonio Quaranta






Ministero della Salute

Direzione Generale Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza Enti

BANDO PROGETTI DI RICERCA

GIOVANI RICERCATORI - RICERCA FINALIZZATA 2010

Project Title:

Role of Nuclear Receptor Coactivator PGC1-beta in the intestinal Epithelium

Area: **Biomedica**

Institution: **IRCCS Giovanni Paolo II di Bari**

Project Code: **GR-2010-2314703**

Il sottoscritto Prof. Antonio Quaranta nato a Carbonara di Bari il 02/01/1943 in ossequio agli adempimenti di cui al Bando Ricerca Finalizzata 2010, nella qualità di Rappresentante Legale del Destinatario Istituzionale Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari, ai sensi degli artt. 12 e 12bis D.Lgs 502/92, dichiara sotto la propria responsabilità quanto segue.

Il Principal Investigator (PI) del progetto sopra indicato è: Dott. Antonio Moschetta

Che attualmente opera presso: Università degli Studi Aldo Moro di Bari (Convenzione Del. 28 del 1/10/2012)

Con la qualifica di: Ricercatore Confermato

Che svolgerà le attività del progetto presso la seguente struttura del SSN afferente a questo Destinatario Istituzionale:

Denominazione Struttura SSN dove sarà svolta la ricerca: Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari

Reparto/Divisione/Laboratorio dove sarà svolta la ricerca: Laboratorio di Oncologia Sperimentale Clinica

Nel caso l'attività del PI per la ricerca in questione sarà svolta attraverso un accordo regolativo/convenzione indicare:

Tipologia dell'accordo regolativo del rapporto: Contratto di Collaborazione delibera n. 102 del 26/11/2012 di cui si allega copia alla presente

La ricerca verrà svolta da P.I. con rapporto di esclusività

IL LEGALE RAPPRESENTANTE DESTINATARIO ISTITUZIONALE

Denominazione dell'Ente Destinatario Istituzionale: Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari

Nominativo del Legale Rappresentante: Prof. Antonio Quaranta

C.F. QRNNTN43A02A662X

Data:

26 NOV. 2012

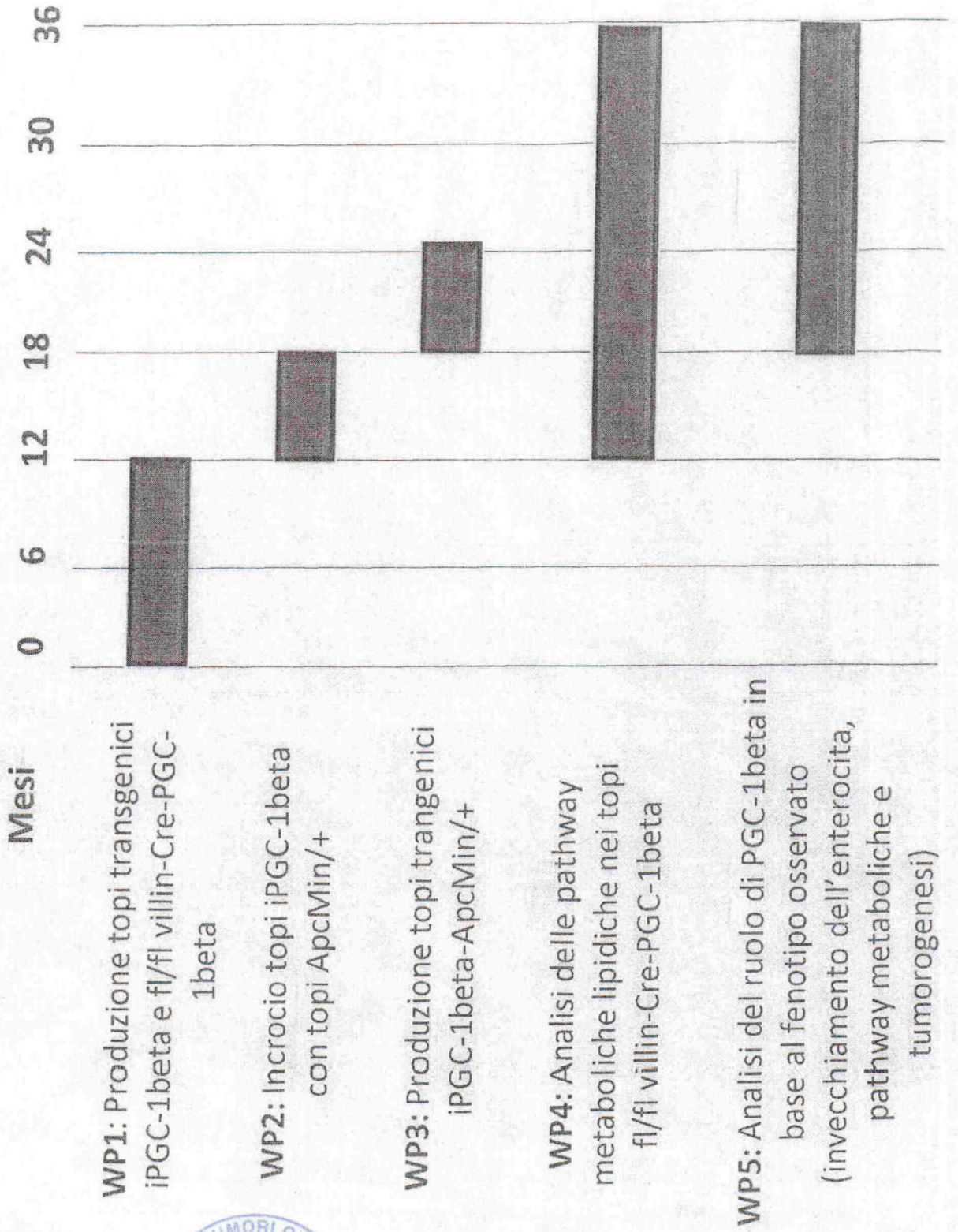
Firma

IL DIRETTORE GENERALE
Prof. Antonio Quaranta

L'intera documentazione a sostegno di quanto innanzi dichiarato è custodita presso il Destinatario Istituzionale ed è tenuta a disposizione del Ministero della Salute - Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti - per eventuali controversie o necessità



CRONOPROGRAMMA DELLE ATTIVITA'



[Handwritten signature]

