Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Piazza Umberto I, n° 1 Bari

Relazione di progetto finale

Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health

Sottotitolo: Standardizzazione di dati alimentari, della dieta e del metaboloma umano

ACRONIMO DEL PROGETTO:
DIETMICROHEALTH

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

_____

[Bari, 29 luglio 2022]

Indice

1.	Progetto	3
2.	Descrizione del progetto	5
3.	Relazione intermedia/finale del progetto	6
3.1.	Obiettivi, benefici e criticità del progetto	7
4.	Ostacoli occorsi ed azioni correttive messe in atto	8

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Piazza Umberto I, n° 1 Bari

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

Progetto

Dati generali

Titolo del progetto	Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health Sottotitolo: Standardizzazione di dati alimentari, della dieta e del metaboloma umano
Acronimo del progetto	DIETMICROHEALTh
Area strategica di intervento[1]	Area 4 - Qualità, tipicità e sicurezza degli alimenti e stili di vita sani
Linea di attività[2]	d. Valorizzazione della relazione tra alimentazione e salute e della valenza nutraceutica dei prodotti agroalimentari.
Settore produttivo[3]	j) Innovazione sociale
Tipo di progetto	**X Bando** ☐ **Affidamento diretto** ☐ **Sportello**
Riferimento del Bando/Affidamento diretto/Sportello	Bando internazionale HDHL INTIMIC-Knowledge Platform on food, diet, intestinal microbiomics and human health. DG DISR prot. N. 26406 del 13.09.2018
Durata del progetto	24 mesi
Costo ammesso	€ 49.494,95
Contributo concesso	€ 49.000,00
Importo rendicontato	€ 55.259,09

Soggetto proponente il progetto	Università degli Studi di Bari Aldo Moro	**Natura giuridica** **X Pubblico** ☐ **Privato**
Rappresentante legale	De Angelis Maria (Delegata D.R. 4285 del 14/12/2018)	

Coordinatore del progetto	De Angelis Maria; CF: DNGMRA71E49L103V

Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Piazza Umberto I, n° 1 Bari

Numero di Unità Operative	Uno - 1	
ELENCO DELLE UNITÀ OPERATIVE		
Unità Operativa n. 1 - Denominazione	Università degli Studi di Bari Aldo Moro	**Natura giuridica** **X Pubblico** ☐ **Privato**
Unità Operativa n. 2 - Denominazione		**Natura giuridica** ☐ **Pubblico** ☐ **Privato**

Numero di partner esterni al progetto	[Indicare a numero e in lettere]	
ELENCO DELLE UNITÀ OPERATIVE		
Partner n. 1 - Denominazione		**Natura giuridica** ☐ **Pubblico** ☐ **Privato**
Partner n. 2 - Denominazione		**Natura giuridica** ☐ **Pubblico** ☐ **Privato**

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Piazza Umberto I, n° 1 Bari

Descrizione del progetto

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

Sintesi del progetto

La prevalenza di disturbi metabolici, inclusi obesità, diabete di tipo 2, ipertensione, malattie cardiovascolari e steato-epatopatie non alcoliche, è in forte aumento. Tra i fattori estrinseci coinvolti nello stile di vita occidentale spiccano l'eccessivo apporto di calorie nella dieta e la ridotta attività fisica. Il microbioma intestinale umano sta rivestendo in tal senso un ruolo chiave nel poter influenzare l'omeostasi metabolica e quindi contribuire (o prevenire) all'insorgenza ed alla progressione di patologie cliniche e sub-cliniche. Prove recenti suggeriscono che le popolazioni rurali, che hanno tassi molto più bassi di malattie non trasmissibili, mostrano caratteristiche compositive e funzionali distintive nel loro microbioma intestinale, inclusa una maggiore biodiversità. Tuttavia, ad oggi, sono disponibili poche informazioni per la popolazione europea, specialmente per quanto riguarda le intricate interazioni tra microbiota intestinale ed ospite a livello metabolomico. In questo contesto, il presente progetto DIETMICROHEALT contribuirà alla piattaforma di conoscenza con attività volte alla selezione e standardizzazione, attraverso revisioni sistematiche/meta-analisi, di dati sul microbioma intestinale e il rispettivo metaboloma in relazione agli alimenti, dieta e salute umana. In particolare, ci concentreremo sulla struttura filogenetica e funzionale del microbioma intestinale (composizione e funzione) e con i metaboliti salivari, fecali, urinari e del sangue e lo stato di salute degli individui come determinato dagli altri gruppi di ricerca della Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health (KP). Il progetto transnazionale è strutturato in 8 Workpackages (WP) e l'attività del gruppo di ricerca di UNIBA è connesso trasversalmente a diversi WPs. Il maggior contributo verrà dato nell'ambito del WP5 Standardization of other data and ontologies, coordinato da Maria De Angelis ed Estelle Pujos. I dati microbiologici saranno integrati con informazioni sulla dieta e parametri clinici, in particolare relativi allo stato metabolico e infiammatorio. Attraverso questo approccio, miriamo ad approfondire: i) le dinamiche attraverso cui il metabolismo umano integra le attività del microbioma intestinale; ii) l'impatto sulla salute umana delle reti co-metaboliche nel microbioma dell'ospite. Particolare impegno sarà dedicato al WP5 (coordinato a livello europeo da questo gruppo di ricerca) inerente agli alimenti, alla dieta, metabolomica e altri dati omici, attività fisica e al flusso microbico dall'ambiente, alimenti e intestino umano. Dati relativi a modelli murini saranno condivisi per una migliore individuazione della relazione tra alimenti, dieta, microbiota e salute. Verranno studiati metodi statistici e bioinformatici per l'integrazione di set di dati di origine diversa al fine di progettare e sviluppare una piattaforma per la generazione di conoscenze basate sui dati. I metodi identificati verranno impiegati nell'analisi di set di dati già disponibili, contenenti informazioni multi-omiche. Inoltre, durante il corso del progetto questi dati saranno integrati da insiemi di metadati aggiuntivi, come le informazioni metabolomiche, e anche estesi reclutando un numero crescente di soggetti e metadati associati. In qualità di partner principale di ELIXIR Italia, possiamo contribuire al coordinamento delle attività della KP con gli sforzi analoghi già effettuati e in corso nel contesto del progetto ELIXIR. In particolare, possiamo promuovere la FAIRification di dati e metadati sul KP. Infine, un'infrastruttura di condivisione di dati bioinformatici, che ospiterà i dati raccolti durante il progetto e le informazioni ottenute dalla loro integrazione e analisi, sarà sviluppata dal gruppo di Bari sulla piattaforma computazionale di ReCaS DataCenter. Le attività previste dal progetto DIETMICROHEALT potrà portare ad un avanzamento delle conoscenze per la (i) standardizzazione e armonizzazione dei dati; (ii) gestione dei dati, conoscenza e condivisione dei dati. Sono inoltre previste attività di networking per promuovere la ricerca multidisciplinare e la collaborazione transnazionale e ridurre la frammentazione nel campo della ricerca riunendo microbiologi, medici, esperti di nutrizione, biologi, esperti di bioinformatica ed esperti di condivisione dei dati.

Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Piazza Umberto I, n° 1 Bari

Relazione finale del progetto

Relazione tecnico-scientifica (finale max 20 pagine)

Il microbiota intestinale è stato riconosciuto come uno dei principali modulatori del rischio di insorgenza di diverse malattie croniche, incluse l'obesità, diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari e le malattie infiammatorie intestinali. Anche fattori dietetici risultano correlati al rischio delle suddette patologie. Con lo scopo di dettagliare la relazione tra dieta, microbioma e rischio di insorgenza di malattie croniche il progetto DIETMICROHEALT si adatta perfettamente agli scopi dichiarati di Horizon 2020.

Fra i diversi WP il WP5 è quello intitolato "Standardization of other data and ontologies" e risulta suddiviso in una serie di sotto task messi a punto con lo scopo di sviluppare strategie utili ad armonizzare e standardizzare dati biologici e metadati annessi, riguardanti il campo nutrizionale con particolare attenzione ai dati metabolomici e di altre-omiche, alla dieta, all'attività fisica e al flusso microbico derivante dall'ambiente. Metodi biostatistici e bioinformatici sono stati impiegati nell'analisi di set di dati disponibili all'interno del consorzio europeo e derivanti dall'utilizzo di piattaforme multi-omiche. L'interazione con gli altri WP è stata fondamenale e nello specifico il lavoro del WP5 si è avvalso in primis, del lavoro svolto dal WP1 per la raccolta dei dati e del WP2 in merito allo sviluppo di una piattaforma dotata di template per la raccolta/standardizzazione dei dati e metadati, sviluppata sulla base dei sistemi facenti parte di ENPADASI. La piattaforma ha dunque permesso la raccolta dei metadati e di tutti gli studi relativi serviti come base per ogni caso studio definito nel WP1 e precisamente riguardanti l'attività fisica e dati correlati ottenuti attraverso l'utilizzo di scienze omiche, come ad esempio la metabolomica, le cui variabili sono state in seguito standardizzate.

La definizione di un insieme minimo di meta-informazioni sviluppato dal WP3 ha permesso di lavorare su un insieme di dati e metadati strutturati e bene annotati. Inoltre, la creazione di modelli standardizzati e strumenti per la corretta codifica di dati e metadati di sequenziamento è stata gestita tramite la creazione di pipeline bioinformatiche sviluppate *ad hoc* all'interno del WP3.

A ponte con l'attività del WP4 i dati omici sono stati correlati in diverse coorti di campioni attraverso l'utilizzo di strumenti di statistica multivariata.

Tutti i risultati prodotti hanno portato ad un avanzamento della conoscenza nel settore ed al trasferimento di conoscenze per la produzione di alimenti e diete idonee al mantenimento dello stato di salute.

Tali risultati scientifici sono stati messi a disposizione della comunità scientifica e degli stakeholders. La pubblicazione dei risultati ottenuti su riviste scientifiche internazionali e l'organizzazione di workshop è stata un'attività svolta dal WP7 in collaborazione con gli altri WP.

Dettaglio dei risultati ottenuti dai diversi task del WP5

1. **Composizione funzionale e nutrizionale dei cibi e relative ontologie.**

L'approccio usato è consistito nel creare in prima istanza vocabolari gerarchici (ontologie) di termini connessi

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

attraverso relazioni logiche. Questo è stato fatto per la categoria di cibi funzionali direttamente correlati con la salute umana. Le ontologie hanno fornito una descrizione accurata e consistente dei cibi (derivanti da differenti culture Europee) per i quali sono state ricreate gerarchie multiple, illustrate sotto forma tassonomica.

Allo scopo di snellire l'interrogazione di databases biologici, le ontologie descritte sono state integrate in opportune applicazioni bioinformatiche utili all'analisi sia di dati singoli che di profili complessi.

In maniera più specifica, al fine di implementare la modellizzazione sementica del consumo alimentare, il target principale di questo task è consistito nell'espansione dell'ontologia sviluppata all'interno del progetto ENPADASI project (Ontology for Nutritional Studies – ONS). A tal proposito, si è proceduto con un completo ammodernamento delle ontologie dei cibi facenti parte di diverse categorie alimentari. Le categorie includono anche alcune molecole bioattive, come i componenti fenolici, i quali subiscono modificazioni durante la preparazione dei cibi o a seguito dell'attività biologica di microorganismi selezionati. Un classico esempio è costituito dal processo di fermentazione.

Le attività facenti parte di questo task sono in stretta correlazione con quelle dell'ultimo task qui riportato, atte alla standardizzazione e armonizzazione di dati relativi ai microbiomi dei cibi.

Due prodotti lattiero caseari, il kefir (un latte fermentato) e il Parmigiano Reggiano (un formaggio stagionato), sono stati identificati e utilizzati come modello per le ontologie. I modelli semantici sopra citati, si sono basati sulla conoscenza delle produzioni alimentari, fermentazioni, proprietà nutrizionali e caratteristiche microbiologiche. A seguito di questo lavoro, è stata dunque creata un'ontologia (inserita all'interno del sistema Ontology Network System (ONS) per gli alimenti fermentati.

Nello specifico, l'ontologia creata, chiamata FOBI (Food-Biomarker Ontology), risulta composta da due sub ontologie interconnesse (Doi:10.1093/databa/baaa033). La prima di queste, denominata 'Food Ontology' si basa su alimenti non processati e 'multi-component foods', mentre la seconda 'Biomarker Ontology' contiene biomarcatori dell'assunzione dei cibi, classificati per classe chimica. Le due sub-ontologie sono concettualmente indipendenti ma connesse per mezzo di diverse proprietà. Questo garantisce una visualizzazione bidirezionale sia di dati metabolici che nutrizionali, e viceversa.

L'ontologia FOBI è disponibile in diversi formati quali OWL (Web Ontology Language) and OBO (Open Biomedical Ontologies) entrambi disponibili sulla repository Github (https://github.com/pcastellanoescuder/FoodBiomarkerOntology) e sul tool di visualizzazione FOBI disponibile all'indirizzo https://polcastellano.shinyapps.io/FOBI_Visualization_Tool/.

Con l'obiettivo di armonizzare e standardizzare la composizione degli alimenti in classi, si è deciso di dividere i diversi alimenti considerati in macrocategorie. Ciò ha portato a meglio comprendere l'associazione con nutrienti molecolari, gli eventuali benefici per la salute e l'eventuale modalità delle prescrizioni dietetiche (nel caso di diete preventive o curative).

La definizione di "cibo funzionale" in relazione a determinate categorie è stata vagliata a valle del recupero di ogni alimento appartenente all'interno della sua categoria funzionale. Di seguito sono riportate le classi scelte e le relative

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

associazioni:

i) categoria alimenti (frutta, vegetali, cereali, pesce etc.);

ii) molecole bioattive responsabili dello stato di salute;

iii) molecole con attività anti-cancerogena, impattanti su patologie cardiovascolari, molecole con azione anti-infiammatoria, con proprietà antiossidante, etc.).

Tra gli alimenti funzionali raccolti, l'olio extravergine di oliva è stato scelto come modello per la creazione di un'ontologia (attraverso la creazione di un file ROBOT), basata su una gerarchia definita. L'università di Firenze, insieme con il dipartimento SFU (Sigmund Freud University) austriaco, ha lavorato alla definizione del termine "cibo funzionale" per l'introduzione in ONS, associando anche il tipo di beneficio all'interno di una profilassi preventiva.

Un'ontologia di termini specifici costruita per la metabolomica è stata messa a punto e pubblicata all'interno di un numero speciale riguardante la standardizzazione della nomenclatura dei cataboliti poli-fenolici (DOI: 10.1093/ajcn/nqaa204).

Composti prebiotici e integratori forniti attraverso la dieta sono stati valutati all'interno di questo

task seguendo i punti riportati di seguito:

- analisi delle definizioni disponibili dei prebiotici e dei loro meccanismi d'azione così come riportati in letteratura:

- studio sistematico degli effetti prebiotici in soggetti con età avanzata.

- creazione di un archivio di prodotti fermentati a partire dal latte.

A seguito dell'utilizzo delle ontologie create, il team dell'Università di Bari ha collaborato con quello dell'Università di Milano (Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente), focalizzando l'attenzione sulla valutazione del contributo prebiotico della dieta e sulla classificazione dei composti prebiotici.

Nella fattispecie, una ricerca sistematica della letteratura, e una successiva scrematura dei risultati mediante l'applicazione del protocollo PRISMA, ha permesso di identificare gli effetti di potenziali di composti prebiotici derivanti dagli alimenti o da integratori, sulla modulazione della composizione del microbiota intestinale.

Le informazioni ottenute sono servite come base per l'analisi sistematica dell'impatto di diverse classi di fibre in diversi gruppi target di popolazione selezionati (Doi: 10.3390/nu14132559). Nello specifico, sono stati studiati gli effetti delle fibre introdotte con la dieta sulla produzione di acidi grassi a corta catena e, sulla composizione del microbiota intestinale in soggetti sani di età adulta.

2. **<u>Ontologie e standardizzazione di metadati relativi all'attività fisica.</u>**

Con l'obiettivo di standardizzare i metadati relativi all'attività fisica, nuovi termini inerenti la sfera dell'attività fisica sono stati inseriti e collegati all'interno della rete concettuale ONS crescente.

In stretta connessione con l'Università degli studi di Firenze e altri membri del task, il dipartimento di Scienze della nutrizione, Facoltà di Medicina, Sigmund Freud University Vienna (SFU) ha lavorato sulla definizione del termine "cibo funzionale" per l'introduzione in ONS. Con particolare attenzione a tre diverse aree quali invecchiamento, prima

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

infanzia, e malattie croniche e sub croniche, abbiamo fornito una serie di strategie per armonizzare e standardizzare dati collegati all'attività fisica.

Con l'obiettivo di determinare quale stile di vita o condizione di invecchiamento possa essere correlata ad un cambiamento nell'attività fisica e, di conseguenza, avere un impatto sul microbiota intestinale, abbiamo fornito un inventario di studi riguardanti l'associazione tra microbioma, stile di vita e dieta.

Come fase preliminare, è stato effettuato un inventario degli studi di intervento e degli studi osservazionali sulle differenze della composizione del microbiota intestinale a seguito di una variata attività fisica e forma fisica in individui anziani.

Il lavoro effettuato si è concretizzato nella pubblicazione di una review che ha messo in evidenza il collegamento tra attività fisica, dieta e sistema immunitario durante l'invecchiamento (DOI: 10.3390/nu12030622).

Sempre con particolare attenzione alla popolazione in età avanzata, stile di vita e dieta sono stati investigati come fattori maggiormente impattanti sulla composizione del microbiota intestinale, lo stato infiammatorio e la performance muscolare (doi: 10.3390/nu13062045).

L'associazione tra esercizio fisico, nutrizione e microbiota è stata anche valutata in un dataset composto da atleti (doi: 10.3390/nu13051409). Inoltre, in un altro articolo sono state delucidate le complesse interazioni tra esercizio fisico, microbiota intestinale e salute dei muscoli scheletrici, e sono state descritte strategie di intervento appropriate per prevenire la sarcopenia legata all'invecchiamento (doi:10.1002/jcsm.12942).

3. **<u>Standardizzazione di dati di metabolomica e altre omiche</u>.**

La cooperazione tra UNIBA e i partner del consorzio ha consentito di lavorare alla standardizzazione

e armonizzazione dei dati meta-omici, principalmente metabolomici e metaproteomici relativi a soggetti per i quali informazioni sullo stato di salute, parametri antropometrici, biochimici e infiammatori, abitudini alimentari, e dettaglio delle omiche usate erano disponibili.

Particolare attenzione è stata rivolta ai seguenti punti:

• Tipo e progetto di studio (osservazione rispetto all'intervento, sezione trasversale, coorte,

etc.)

• Dimensione del campione, schema di campionamento e popolazione bersaglio (età, sesso, criteri di inclusione, etc.)

• principali risultati relativi alla salute (ad es. endpoint della malattia, marcatori surrogati, e metodi, compresi i dispositivi di esame fisico)

• Assunzione alimentare (informazioni sull'assunzione alimentare, tipo di dieta, integratori come pro/ pre/ sinbiotici, consumo di alcol e tabacco) questionari alimentari (Food Frequency Questionnaire)

• Attività fisica (frequenza e durata, punteggi come ADL, IADLs e PASE

• Misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita/fianchi, etc., e metodi come composizione del corpo, DXA, ecc.).

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

• Farmaci (informazioni raccolte e metodi).

• Campioni biologici e relative misurazioni (ad es. lipidi, glucosio/insulina, marcatori dell'infiammazione

marcatori, biomarcatori di adiposità, etc.).

Per quanto riguarda la metabolomica, la conoscenza del microbiota, della fisiologia intestinale e dell'impatto dell'omeostasi di altri organi come il fegato, ha costituito il fondamento basilare per valutare l'interazione dei taxa e la produzione di metaboliti in condizioni di salute e patogenicità (Doi: 10.3390/nu12123709). Lo studio dei composti polifenolici estratti dalle vinacce, ha portato ad una maggiore comprensione della loro attività antiossidante e antimicrobica nei confronti di specie patogene. Questo effetto è stato valutato anche a seguito della combinazione con specifici taxa usati come probiotici, i.e. *Lactobacillus plantarum* (doi: 10.3390/antiox11030567).

Tutte le attività del task si sono avvalse dell'utilizzo di ontologie che difatti hanno facilitato la ricerca di elementi da database biologici, successivamente standardizzati. Specificamente, i nuovi termini sono stati inseriti e collegati anch'essi all'interno della crescente rete concettuale ONS.

Come parte dello studio NU-AGE, l'Università di Bologna ha caratterizzato il microbiota intestinale di 201 soggetti anziani italiani (sequenziamento rRNA 16S). I dati dei metaboliti del siero (aminoacidi, acidi grassi, acidi biliari e minerali) ottenuti tramite UPLC/Q-TOF-MS sono stati oggetto recente di pubblicazione (doi: 10.1080/19490976.2021.1880221).

Con lo scopo di studiare i cambiamenti del profilo metabolomico relativo ai batteri abbiamo valutato gli effetti clinici e metabolomici a seguito della somministrazione di un formulato arricchito in *Lactiplantibacillus plantarum* e *Pediococcus acidilactici* in una coorte composta da pazienti intolleranti al fruttosio (https://doi.org/10.3390/nu14122488).

La mancanza di dati di metabolomica all'interno del consorzio ha reso difficile la standardizzazione e l'armonizzazione dei dati, in modo federato. In alternativa, l'approccio usato è consistito in una meta-analisi a partire da un corposo set di studi randomizzati in doppio cieco con due bracci paralleli e incrociati.

Come risultato effettivo di questa meta-analisi è stata prodotta una review riguardante gli effetti delle fibre alimentari integrate sulla produzione di SCFA (a ponte con il l'attività del task 1).

I rigorosi criteri applicati per la ricerca di dati in letteratura e la successiva applicazione del protocollo PRISMA ha permesso l'esclusione sistematica degli studi non conformi. La maggior parte degli studi considerati si basano sulla tecnica di gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC-MS), ma anche sulla spettrometria di massa in tandem con cromatografia liquida (LC-MS/MS), risonanza magnetica nucleare (NMR), cromatografia liquida ultra-performante, spettrometria di massa in tandem (UPLC-MS/MS) e cromatografia a scambio ionico con rilevamento della conducibilità.

L'applicazione di ciascuna delle suddette tecniche calibrate e standardizzate porta ad una rilevazione approfondita di specifiche classi di composti.

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

Indipendentemente dall'appartenenza a specifiche classi chimiche, la tecnica GC-MS ha il vantaggio di identificare un profilo di metaboliti ad ampio spettro, rispetto ad analisi più mirate tra cui la liquido

cromatografia e la risonanza magnetica nucleare (RMN).

Tutti i dati filtrati nelle meta-analisi sono stati utilizzati per vagliare l'impatto delle fibre sul metabolismo degli acidi grassi a corta catena (SCFA) (doi: 10.3390/nu14132559).

La necessità di raccogliere i campioni di metabolomica all'interno di questo consorzio trova un prezioso

fonte di dati in un altro progetto (BIOMIS) in cui UNIBA è coinvolta e che mira a creare una biobanca italiana di microbiota intestinale e salivare umano. La disponibilità di una coorte di campioni sani analizzata utilizzando (GC-MS), così come fatto all'interno del progetto sopra citato, è fondamentale.

Altro compito fondamentale del WP ha riguardato l'analisi di dati metaproteomici e successiva standardizzazione.

Per facilitare la comparazione di dati metaproteomici il consorzio ha sostenuto lo sviluppo di standard specifici utili alla rappresentazione dell'interazione tra proteine (Proteomics Standards Initiative).

Tutti i dati sono stati forniti insieme a tutte le annotazioni rispettando gli standard delle linee guida (MIMIx) che garantiscono il minimo di informazioni necessarie per descrivere l'interazione molecolare.

Nell'analisi di dati omici, è stato necessario l'utilizzo di analisi statistiche multivariate, tra le quali una pipeline nel linguaggio di programmazione R, applicabile a diversi set di dati multiomici (Front. Microbiol., 28

Gennaio 2020; https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03084).

La stessa strategia adottata per i dati di metabolomica è stata usata per la standardizzazione di dati di metaproteomica. L'UNIBA, in collaborazione con altri membri del Max Delbruck Center del dipartimento di medicina molecolare di Berlino (MDC), ha raccolto dati metaproteomici a partire da studi inerenti patologie a basso livello infiammatorio, come diabete e obesità. L'applicazione di un protocollo rigoroso basato sul protocollo PRISMA ha portato, anche in questo caso, ad una selezione specifica degli studi di metaproteomica che applicano metodi di quantificazione assoluta. L'insieme filtrato di dati è stato usato per analizzare il profilo metaproteomico microbico ed umano specifico delle patologie a basso livello infiammatorio sopra descritte (doi:10.3390/nu14010047).

Oltre ad una standardizzazione dei dati una volta raccolti, il WP5 ha altresì evidenziato la necessità di applicare un protocollo di standardizzazione sia nelle fasi utili alla preparazione del campione, così come una standardizzazione dei protocolli a parità di metodologia usata.

4. <u>Standardizzazione e armonizzazione dei dati relativi ai microbiomi di origine alimentare</u>.

Le attività svolte nell'ambito di questo ultimo task sono state finalizzate alla raccolta di dati disponibili su

microbiomi di origine alimentare associati a diversi alimenti provenienti da diverse culture europee. Tutti

i dati sono stati descritti utilizzando l'ontologia standardizzata sviluppata, e seguendo i due punti di seguito riportati:

1. Identificazione delle banche dati di riferimento esistenti e riportanti microrganismi a trasmissione alimentare, standardizzazione e armonizzazione dei dati depositati nelle banche dati di riferimento sulla base della provenienza

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

geografica

2. Analisi critica dei protocolli e delle strategie di sequenziamento utilizzate per l'analisi di database di dati, al fine di valutare l'interoperabilità dei set di dati aventi diversa origine, in linea con i principi FAIR.

La cooperazione con altri membri del progetto europeo ha portato alla produzione di un inventario aggiornato degli alimenti fermentati tradizionali esistenti, contenenti microbi vivi e appartenenti a diverse categorie di alimenti fermentati (latticini, carne e pesce, frutta e verdura). Questo step è stato fondamentale per l'ottenimento di un quadro complessivo dei taxa associati ai microbiomi. Nella costruzione dell'ontologia, il censimento di tutti gli alimenti fermentati ha dato origine a diversi rami di alimenti fermentati che precisamente includono informazioni circa il metodo di preparazione, la caratterizzazione dei microrganismi associati (colture starter e non-starter); valori nutrizionali; bibliografia associata. Un numero enorme di prodotti lattiero-caseari fermentati tradizionali fa parte dell'inventario.

L'insieme dei dati raccolti verrà a breve traslato in un database SQL pubblicamente accessibile. Questa attività è stata sostenuta dalla cooperazione con la Elixir Eu, Elixir-ITA, che ha messo a disposizione una preziosa risorsa per la costruzione del database e l'immagazzinamento dei dati.

L'asse cibo-intestino e il link evidente tra batteri lattici e salute umana trovano una fondamento in un recente studio pubblicato a seguito del lavoro del consorzio (Doi: 10.1093/femsre/fuaa015).

In parallelo, al fine di poter fare affidamento su un prototipo riutilizzabile di ontologia, applicabile

alla descrizione di tutti gli alimenti fermentati e utili anche per la schematizzazione delle categorie risultanti, l'UNIBA insieme con il consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria di Roma (CREA), in hanno sviluppato di un'ontologia degli alimenti fermentati.

Specifici taxa sono stati collegati al processo di fermentazione dei latticini e il loro impatto sulle caratteristiche finali dell'alimento è stato valutato.

Le strategie sviluppate, sono servite ad armonizzare e standardizzare i set di dati pertinenti ai microbiomi intestinali e del cibo, con particolare attenzione alla loro interazione. Una review sistematica basata sullo studio comparativo di 50 studi di intervento e 20 studi osservazionali ha evidenziato le capacità di colonizzazione e l'impatto sul microbiota umano dei batteri provenienti da alimenti tradizionali e fermentati che hanno subito l'aggiunta di probiotici (doi:10.3389/fnut.2021.689084).

Le attività dei task qui descritte, integrate con quelle degli altri WP, sono state presentate al simposio finale del progetto Europeo ERANET HDHL INTIMIC, tenutosi a Vienna (Van Swieten Hall of the Medical University of Vienna) dal 23 al 25 Maggio 2022.

SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)
Osservazioni alla relazione tecnico-scientifica

Obiettivi, benefici e criticità del progetto

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

SPAZIO RISERVATO AL COORDINATORE DEL PROGETTO

Descrizione degli obiettivi del progetto

Obiettivi generali	**Obiettivi specifici**	**Linee di attività in WP**	**Risultati attesi**	**Risultati raggiunti** *(Se il risultato atteso non è stato raggiunto specificare la motivazione nel campo note)*
a. L'obiettivo generale è identificare le domande biologiche relative agli alimenti, dieta, microbioma e metaboloma nelle aree tematiche dell'invecchiamento, della prima infanzia e delle malattie croniche e subcroniche	1. Identificazione dei casi di studio (WP1, WP2 e WP3)	• WP1 selezione dei dataset e metadati • WP2, WP3 Utilizzo dei sistemi sviluppati in ENPADASI per la condivisione e la gestione dei dati degli studi osservazionali e di intervento	• a1- Selezione di almeno 3 casi studio per area tematica • a2- Collezione e condivisione dei dati con gli altri KP partner	a1. Raggiunto a2. Raggiunto
	2. individuazione dell'insieme minimo di dati e metadati associati al caso studio (WP3, WP5, e WP6)	• WP3, WP5: Utilizzo di modelli standardizzati e strumenti per la corretta codifica dei dati e metadati • WP5, WP6: Coordinamento e collegamento con le attività complementari svolte in ELIXIR	• a3- Individuazione dell'insieme minimo di dati e metadati associati ad almeno tre casi studio • a4- adeguamento dei modelli ai principi FAIR (Findability, Accessibility, Interopearbility, Reproducibility) • a5- Meta-analisi	a3: Raggiunto a4: Raggiunto a5: Raggiunto

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

b. Analisi bioinformatiche	1. Analisi tassonomica di dati di meta-barcoding e di metagenomica shotgun	• WP3, WP7: applicazione di pipeline sviluppate dal gruppo proponente ai dataset NGS	• b1- assegnazione tassonomica dei microbiomi associati ai casi studio	b1: Raggiunto
	Analisi statistiche	• WP4, WP5, WP7 applicazione di strumenti di statistica multivariata per la comparazione dei dati meta-omici nelle coorti analizzate	• b2- Identificazione di correlazioni tra i componenti del microbioma, metaboloma e altri metadati nelle diverse condizioni analizzate • b3- Meta-analisi	b2: Raggiunto b3: Raggiunto
c. Attività di divulgazione	Almeno 2 pubblicazioni scientifiche su riviste ISI	• WP6 divulgazione dei risultati del progetto alla comunità scientifica ed agli stakeholders del settore	• c1- avanzamento della conoscenza nel settore • c2-trasferimento di conoscenze per la produzione di alimenti e formazione di diete idonee al mantenimento dello stato di salute	c1: Raggiunto c2: Raggiunto
	Organizzazione di almeno 1 workshop nell'ambito dell'Istituto Europeo di Innovazione e tecnologia (EIT-FOOD)	WP6 divulgazione dei risultati del progetto alla comunità scientifica ed agli stakeholders del settore	• c3- avanzamento della conoscenza nel settore • c4- trasferimento di conoscenze per la produzione di alimenti e formazione di diete idonee al mantenimento dello stato di salute	c3: Raggiunto c4: Raggiunto

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022

Ricadute e benefici del progetto	L'avanzamento della conoscenza nel settore ed il trasferimento di conoscenze per la produzione di alimenti e diete idonee al mantenimento dello stato di salute è il punto cardine dell'attività dei diversi subtask del WP5. La composizione del microbiota studiata attraverso sequenziamento 16S, i relativi profili metabolomici e metaproteomici sono stati studiati in coorti di sani e pazienti affetti da diversi tipi di patologie con particolare attenzione all'effetto della dieta e dell'attività fisica. La condivisione dei dati all'interno di un consorzio Europeo ha permesso di avere a disposizione una mole molto grande di dati da standardizzare e armonizzare all'interno di un sistema federato. La produzione scientifica consta nelle diverse pubblicazioni scientifiche internazionali risultate a fronte dell'interazione con i diversi WP europei.

NOTE

SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)				
Osservazioni al raggiungimento degli obiettivi del progetto				

Ostacoli occorsi ed azioni correttive messe in atto

Descrivere gli ostacoli occorsi durante la realizzazione delle attività del progetto indicando la linea di attività interessata, l'Unità operativa coinvolta e le azioni che sono state attivate al fine di rimuovere gli ostacoli che impedivano la realizzazione degli obiettivi.

Numero WP	**Unità operative coinvolte**	**Ostacolo**	**Azioni correttive**
WP5	Tutti i task	Rallentamento da pandemia Covid-19	Meeting con partner e decisione di richiedere una proroga

SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)			
Osservazioni alle azioni correttive messe in atto			

Timbro dell'Ente proponente il progetto

Firma leggibile del Coordinatore del progetto

SPAZIO RISERVATO ALL'ESPERTO (qualora designato)
Valutazione complessiva del progetto

Luogo e Data

Firma leggibile dell'Esperto (qualora designato)

MIPAAF - DISR 04 - Prot. Ingresso N.0338800 del 01/08/2022