



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Renato Seracchioli		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR			
Punteggio VRA			

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Renato Seracchioli
	Maria Cristina Meriggiola
	Paolo Casadio
	Alessandro Arena

TITOLO DEL PROGETTO		
Valutazione dell'effetto del plasma ricco di piastrine utilizzato durante il reimpianto di tessuto ovarico crioconservato		
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE		
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	BIOMEDICO	
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

DESCRIZIONE DEL PROGETTO (max 800 parole)

Obiettivi

Numerosi studi hanno confermato che l'autotrapianto di tessuto ovarico crioconservato prima delle terapie antitumorale può ripristinare la funzione ovarica e la fertilità. Dal primo reimpianto di tessuto ovarico (OTT) descritto nel 2004 sono stati riportati più di 360 trapianti eseguiti in tutto il mondo, con un tasso di ripristino della funzione endocrina ovarica pari al 95% dei casi ed un numero di nascite superiore a 200 bambini, di cui almeno 6 in Italia (5 nel nostro centro). È noto che la longevità dell'OTT può variare da 1 a 10 anni con una durata media di 4-5 anni. La letteratura recente evidenzia che l'età della paziente al momento della crioconservazione riflette il numero di follicoli trapiantati ed è un fattore determinante del potenziale di fertilità nel successivo reimpianto. È evidente che la perdita di follicoli a seguito del reimpianto ostacoli l'efficienza della procedura e gli esiti riproduttivi nelle pazienti reimpiantate. Pertanto, emerge un urgente bisogno di migliorare le tecniche del reimpianto. Ad oggi è noto che la massiccia perdita follicolare in seguito al trapianto è principalmente causata dall'ipossia e dal danno da ischemia-riperfusion durante il primo periodo post-trapianto; infatti la rivascolarizzazione dopo OTT può richiedere fino a 5 giorni. Nell'ambito dell'OTT, numerose ricerche hanno tentato di identificare i farmaci che sono in grado di aumentare la sopravvivenza del follicolo stimolando il processo di rivascolarizzazione (fattori di crescita, ormoni e antiossidanti). Questi farmaci interagiscono in diverse fasi della cascata di eventi, a partire dalla risposta iniziale legata all'ipossia, fino alla diminuzione dello stress ossidativo dopo la riperfusion del tessuto. In campo riproduttivo è stata recentemente proposta una innovativa metodica che prevede il trattamento dell'ovaio con plasma autologo ricco di piastrine (PRP). Quest'ultimo, essendo ricco di una varietà di fattori di crescita, può svolgere un ruolo importante nel promuovere la divisione cellulare, la proliferazione, la differenziazione e migrazione, l'angiogenesi, il rimodellamento della matrice extracellulare, la rigenerazione dei tessuti e la guarigione. Lo studio è volto a valutare gli effetti dell'iniezione intraovarica di PRP autologo sugli esiti di reimpianto ortotopico di tessuto ovarico crioconservato.

Materiali e metodi,

La partecipazione allo studio verrà proposta a tutte le pazienti che hanno:

- Crioconservato il tessuto ovarico presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna;
- Richiesto l'OTT in accordo con l'oncologo/ematologo di riferimento.

In considerazione del numero medio di pazienti trattate si prevede di arruolare prospettivamente 10 pazienti. La popolazione di confronto sarà costituita dalle pazienti che hanno già eseguito la procedura di OTT come da normale pratica clinica.

Il PRP autologo sarà preparato in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli, struttura d'eccellenza di riferimento della raccolta e del controllo del sangue umano e dei suoi componenti e della relativa lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione.

I campioni di tessuto ovarico verranno scongelati mediante scongelamento rapido e reimpiantati durante intervento di laparoscopia in anestesia generale. Durante l'intervento la superficie ovarica verrà incisa ed alcuni campioni di tessuto ovarico scongelati verranno posizionati sull'ovaio. Alcuni campioni di tessuto ovarico verranno posti in una tasca peritoneale, creata vicino alla tuba. L'ovaio e la tasca verranno quindi suturate. Ai fini dello studio, terminate le suture interne, parte del PRP verrà iniettato nelle ovaie reimpiantate e parte verrà trasformato in gel piastrinico e iniettato nelle tasche peritoneali.

Le pazienti saranno sottoposte a visita medica generale durante la quale si ricercheranno eventuali eventi avversi all'intervento in studio; inoltre verranno eseguiti i dosaggi ormonali su sangue e indagini ecografiche per valutare le caratteristiche morfologiche dell'ovaio.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Risultati/impatto attesi

- Miglioramento della qualità della vita delle pazienti affette da insufficienza ovarica o altre condizioni che richiedono il trapianto di tessuto ovarico;
- Aumento della sopravvivenza e della funzionalità del tessuto ovarico trapiantato grazie all'effetto di rigenerazione e riparazione del danno da parte del PRP;
- Riduzione del rischio di insufficienza ovarica con miglioramento della fertilità e funzione ovarica;
- Aumento delle possibilità di concepimento naturale o tramite tecniche di riproduzione assistita nelle pazienti sottoposte a OTT in presenza di PRP;
- Riduzione della necessità di OTT ripetuti con riduzione dei costi associati ai trattamenti ripetuti;
- Avanzamento nella ricerca sulla rigenerazione tissutale.

Attività formativa e di ricerca dell'assegnista

L'assegnista condurrà una revisione completa della letteratura scientifica relativa all'OTT, all'uso del PRP in rigenerazione tissutale e a qualsiasi ricerca precedente correlata al progetto. Questo fornirebbe una base solida per la comprensione dello stato attuale della ricerca e per identificare lacune o opportunità dello studio. L'assegnista si formerà sulle principali tecniche di scongelamento e reimpianto di tessuto ovarico, sull'estrazione e sull'utilizzo del PRP.

Al termine della raccolta dati dello studio, l'assegnista condurrà l'analisi statistica dei dati per identificare eventuali differenze significative tra i gruppi trattati e i controllo. Inoltre l'assegnista parteciperà a conferenze scientifiche nazionali e internazionali per presentare i risultati della ricerca e provvederà a preparare pubblicazioni scientifiche per riviste peer-reviewed per contribuire alla diffusione della conoscenza nel campo dell'OTT.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA <i>(per i nuovi assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)</i> <i>(per i rinnovi: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)</i>	Punti
Competenze richieste <ul style="list-style-type: none">- Conoscenza delle tecniche di crioconservazione e reimpianto di tessuto ovarico;- Competenze sulle tecniche di preparazione, stoccaggio e utilizzo di emocomponenti;- Conoscenza dei software di analisi statistiche;- Esperienza nella stesura di pubblicazioni scientifiche. Obiettivi primari <p>Obiettivo primario è valutare la sicurezza dell'iniezione intraovarica di PRP in termini di assenza di reazioni avverse all'intervento, riduzione dei tempi di riattivazione dello stato di fertilità e aumento della durata nel tempo della funzione endocrina.</p> Scansione temporale dell'attività <p><i>-Arruolamento delle pazienti: 1°-5°mese</i> Pazienti in menopausa precoce o con irregolarità mestruale che hanno crioconservato il tessuto ovarico.</p> <p><i>-Preparazione del PRP e reimpianto tessuto ovarico: 1°-6°mese</i> La preparazione del PRP avviene mediante la raccolta di una sacca di 300 ml di sangue intero della paziente. La sacca verrà centrifugata e collegata all'estrattore manuale per eliminare il plasma povero di piastrine. I campioni di tessuto ovarico verranno scongelati mediante protocollo di scongelamento rapido. Parte del PRP verrà utilizzato per trasferire i campioni in sala operatoria, dove si procederà con il reimpianto. Durante l'intervento la superficie ovarica verrà incisa e alcuni campioni di tessuto ovarico scongelati verranno posizionati sull'ovaio, altri verranno posizionati in una tasca peritoneale creata vicino alla tuba. Prima di procedere con le suture interne, parte del PRP verrà iniettato nell'ovaio reimpiantato e parte verrà utilizzato in forma di gel piastinico per stabilizzare i campioni di tessuto ovarico nelle tasche peritoneali.</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Follow-up: 6 mesi per ciascun reimpianto</i> I controlli post-reimpianto verranno effettuati ad 1mese dal reimpianto e ripetuti mensilmente, per un massimo di 6mesi. Durante i controlli le pazienti saranno sottoposte a:<ul style="list-style-type: none">-visita medica generale per la ricerca di eventuali eventi avversi alla procedura;-dosaggi ormonali su sangue;-indagine ecografica trasvaginale per valutare le caratteristiche morfologiche dell'ovaio.Verranno valutati i seguenti dati:<ul style="list-style-type: none">n. donne con riattivazione ormonale/n.totale donne reimpiantate;n. donne con assenza sintomi menopausali/n.totale donne reimpiantate.- <i>Analisi dei dati e pubblicazione dei risultati: 10°-12°mese</i> Scansione temporale della formazione	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- Revisione della letteratura: 1° mese
- Formazione sulle tecniche di scongelamento e reimpianto di tessuto ovarico: 1°-10° mese
- Formazione sulle tecniche di estrazione e utilizzo del PRP: 1°-10° mese

Fattibilità dello studio

L'OTT richiede una formazione teorico-pratica adeguata e continuativa, trattandosi di conoscenze recenti ed ultra-specialistiche. In questi anni, il Centro ha messo a punto un percorso dedicato e ambulatori specialistici riservati alle pazienti che richiedono l'OTT. Ad oggi sono stati eseguiti più di 40 OTT con tassi di recupero della funzione endocrina del 95%, 5 nascite e 2 gravidanze in corso.

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA (max 18 ore settimanali)

Partecipazione alle attività che si svolgono presso il Laboratorio di crioconservazione tessuto ovarico e colture cellulari: gestione delle pazienti all'interno del percorso assistenziale "Preservare la fertilità" PA105 (colloquio informativo; registrazione dati; fasi di preparazione, crioconservazione e stoccaggio di tessuto ovarico; follow-up). Partecipazione alle attività del Laboratorio di PMA.

AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.