



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Daide Agnoletti		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR NELL'ULTIMO QUADRIENNIO			
	ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno)	INDICE UNICO	<i>Punti</i>
3 lavori in extenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022	Valbusa F, Agnoletti D , Scala L, Grillo C, Arduini P, Bonapace S, Calabria S, Scaturro G, Mantovani A, Zoppini G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure. Int J Cardiol 2018;265:162–168.	0,79	
	Agnoletti D , Mansour AS, Zhang Y, Protogerou AD, Ouerdane S, Blacher J, Safar ME. Clinical interaction between diabetes duration and aortic stiffness in type 2 diabetes mellitus. J Hum Hypertens 2017;31:189–194.	0,75	
	Agnoletti D , Cicero AFG, Borghi C. The Impact of Uric Acid and Hyperuricemia on Cardiovascular and Renal Systems. Cardiol Clin 2021;39:365–376.	0,56	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Totale		
DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR NELL'ULTIMO QUADRIENNIO		
Tipologia (seminario, congresso nazionale, congresso internazionale, attività di terza missione inserita su catalogo IRIS)	Titolo	Punti
Congresso nazionale SIIA - 2023	Lettura: La regolazione dell'infiammazione sistemica da parte del microbiota intestinale	
Congresso nazionale Società italiana di Nefrocardiologia - 2022	Lettura: Rischio cardiovascolare e iperuricemia: inquadramento clinico e terapia	
Annual ISSN Italy Conference – Sport Nutrition International Conference – Società Italiana Nutrizione Sport e benessere - 2019	Lettura: Microbiota, Sport and heart implications	
COST – Action – VascAgeNet https://www.cost.eu/actions/CA18216	Partecipazione al working group 3 sugli aspetti tecnologici della ricerca sull'invecchiamento vascolare: Technological aspects – supporting technology breakthroughs	
Totale		

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Prof. Claudio Borghi
	Dr.ssa Daniela Degli Esposti
	Dott. Davide Agnoletti
	Dott. Fulvio Ventura

TITOLO DEL PROGETTO



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Indagine sul ruolo della Xantina Ossidasi nella disfunzione vascolare delle donne con disordini ipertensivi della gravidanza e con diabete gestazionale			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	Punti
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>	Osservazionale		
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 type="checkbox"/> Ottenuto	<input checked="" type="checkbox"/> Da ottenere	
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>			Punti
(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista			
(1) Obiettivi I disordini ipertensivi della gravidanza (DIG), definiti come il riscontro di pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 140 mmHg e/o di pressione arteriosa diastolica (PAD) ≥ 90 mmHg, rappresentano la più importante patologia medica diagnosticata durante la gravidanza interessando almeno il 10% delle donne gravide. Il diabete mellito gestazionale (GDM) rappresenta l'altra complicanza ostetrica più frequente che, insieme ai DIG, costituisce la principale causa di morbilità e mortalità materna nei Paesi Sviluppati e un'importante causa di macrosomia fetale. L'infiammazione cronica di basso grado e lo stress ossidativo giocano un ruolo centrale nella fisiopatologia di questi disordini, inducendo un'importante disfunzione endoteliale sistemica. Alcuni studi caso-controllo, individuati attraverso revisione sistematica della letteratura, hanno descritto un incremento dell'attività dell'enzima xantina ossidasi (XO) a livello sia placentare sia sistemico nelle gravidanze complicate da DIG e da GDM, probabilmente determinato dal danno da ischemia-riperfusion, conseguente all'alterata placentazione, e dall'esposizione a citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, IL-6, IL-1beta), i quali rappresentano due importanti fattori stimolanti la trascrizione dell'enzima XO. Attraverso la formazione di radicali superossido e perossido di idrogeno, l'elevata espressione della XO costituisce un meccanismo chiave nell'insorgenza dello stress ossidativo e nella conseguente disfunzione endoteliale che caratterizza le principali patologie ostetriche, inclusi DIG e GDM. Tuttavia, rimane ignota l'associazione fra i livelli di attività della XO materna e fetale e l'entità non solo della disfunzione vascolare materna ma anche degli outcome sfavorevoli legati ai DIG ed al GDM.			



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Obiettivo primario

Determinare le differenze di attività ed espressione della XO nei DIG e nel GDM rispetto alle gravidanze normodecorse.

Obiettivi secondari

- Determinare la correlazione tra i livelli di attività ed espressione della XO e il grado di disfunzione vascolare materna e fetale.
- Confrontare la capacità angiogenica e l'espressione della XO nelle colture di cellule HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) provenienti da gravidanze complicate da DIG o GDM e da gravidanze normodecorse.
- Determinare la correlazione tra i livelli di attività ed espressione della XO e gli outcome avversi legati alla gravidanza.

(2) Materiali e metodi

Studio spontaneo, monocentrico, osservazionale trasversale che prevede l'utilizzo di tessuti umani in vitro (sangue cordonale, biopsia placentare, sangue materno). Il presente studio prevede l'arruolamento di donne in gravidanza a termine con diagnosi di DIG, donne con diagnosi di GDM e donne con gravidanza fisiologica, che afferiscono all'Unità Operativa di Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. Le pazienti con diagnosi di DIG sono seguite secondo normale pratica clinica presso l'UO Medicina Interna Cardiovascolare dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.

Criteri di inclusione

- Per l'intera popolazione dello studio:
- Età maggiore o uguale a 18
- Gravidanza singola
- Ottenimento del consenso informato alla partecipazione allo studio
- Per il sottogruppo A (ipertensione gestazionale):
Rilievo di PAS \geq 140 mmHg e/o PAD \geq 90 mmHg riscontrata dopo la 20° settimana di gestazione, in assenza di proteinuria spot significativa ($>$ 30 mg/dl) o di altri segni di danno d'organo (ipertransaminasemia (AST e/o ALT $>$ 90 U/l); dolore epigastrico; creatinina sierica $>$ 1.1 mg/dL; cefalea di nuova insorgenza, non responsiva ai trattamenti e non spiegabile con diagnosi alternative; scotomi visivi; edema polmonare; piastrinopenia $<$ 100.000/mmc)
- Per il sottogruppo B (PE precoce):
Rilievo di PAS \geq 140 mmHg e/o PAD \geq 90 mmHg riscontrata dopo la 20° ma entro la 34° settimana di gestazione, con almeno un segno di danno d'organo (proteinuria spot $>$ 30 mg/dl, ipertransaminasemia (AST e/o ALT $>$ 90 U/l), dolore epigastrico, creatinina sierica $>$ 1.1 mg/dL, cefalea di nuova insorgenza, non responsiva ai trattamenti e non spiegabile con diagnosi alternative, scotomi visivi, edema polmonare o piastrinopenia $<$ 100.000/mmc).
- Per il sottogruppo C (PE tardiva):



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Rilievo di PAS ≥ 140 mmHg e/o PAD ≥ 90 mmHg riscontrata dopo la 34^o settimana di gestazione, con almeno un segno di danno d'organo (proteinuria spot > 30 mg/dl, ipertransaminasemia (AST e/o ALT > 90 U/l), dolore epigastrico, creatinina sierica > 1.1 mg/dL, cefalea di nuova insorgenza, non responsiva ai trattamenti e non spiegabile con diagnosi alternative, scotomi visivi, edema polmonare o piastrinopenia < 100.000 /mmc).

- Per il sottogruppo D (GDM):
Diagnosi di GDM durante la gravidanza (riscontro di glicemia a digiuno 92-126 mg/dL oppure riscontro di uno o più valori uguali o superiori a quella soglia per OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) 75 gr eseguito tra la 24^o e la 28^o settimana di gestazione (tempo 0': > 92 mg/dl, tempo 60': > 180 mg/dl, tempo 120': > 153 mg/dl).

Criteria di esclusione

- Bitest risultato a rischio intermedio-alto con necessità di test invasivi (villocentesi, amniocentesi)
- Storia di trapianto solido o di cellule staminali emopoietiche
- Insufficienza renale cronica (eGFR ≤ 45 ml/min/m² da almeno 6 mesi antecedenti la gravidanza)
- Per il sottogruppo E (controlli sani):
Diagnosi di qualsiasi patologia medica e/o ostetrica durante la gravidanza (es. ipotiroidismo gestazionale, GDM, DIG, IUGR rottura prematura delle membrane, alterazione del doppler utero-ombelicale)

(3) Risultati attesi

Ipotizziamo che le donne con gravidanze complicate abbiano livelli più elevati di attività della XO rispetto alle donne con gravidanze normodecorse, e che l'attività della XO sarà direttamente proporzionale al grado di disfunzione vascolare materno e fetale. L'ipotesi di ricerca è che i livelli di attività e di espressione di XO correleranno con la severità clinica delle patologie ostetriche.

(4) Attività formativa dell'assegnista

L'assegnista si inserirà in un progetto coordinato dalla Medicina Interna Cardiovascolare - Borghi, centro di eccellenza della società europea (ESH) e italiana (SIIA) dell'ipertensione arteriosa. L'attività prevede che l'assegnista implementi le varie fasi dello studio clinico, e si interfacci con diversi aspetti clinici e sperimentali legati all'ipertensione arteriosa.

(5) Attività di ricerca dell'assegnista

- Studio dell'emodinamica centrale e della funzione endoteliale e delle tecniche di misura
- Collaborazione al coordinamento dello studio in oggetto e partecipazione ad ulteriori studi sul tema ipertensione coordinati dalla Medicina Interna Cardiovascolare.
- Attività scientifica inerente l'ambito dell'ipertensione arteriosa
- Collaborazione ad attività di tutorato

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNIATA

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

Punti



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

<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>	
<p>L'assegnista si inserirà in un progetto coordinato dalla Medicina Interna Cardiovascolare, centro di eccellenza della società europea (ESH) e italiana (SIIA) dell'ipertensione arteriosa. L'attività prevede che l'assegnista acquisisca autonomia nella gestione clinica ed organizzativa di uno studio e padronanza degli strumenti diagnostici non invasivi di misurazione dei parametri emodinamici centrali (quali rigidità arteriosa, pressione arteriosa centrale) e di funzione endoteliale in vivo ed in vitro.</p> <p>Obiettivi primari:</p> <ul style="list-style-type: none">- Appropriarsi delle tecniche di misura non invasiva dell'emodinamica centrale (tonometria arteriosa) e della funzione endoteliale (flow-mediated dilation; assessment del glicocalice) (1 mese di affiancamento; successiva autonomia fino alla fine del contratto)- Arruolamento dei pazienti dello studio (secondo le tempistiche previste dallo studio)- Collaborazione al coordinamento dello studio, programmazione visite ed esami (secondo le tempistiche previste dallo studio)- Applicazione delle conoscenze e delle tecniche apprese per gli obiettivi dello studio (secondo le tempistiche previste dallo studio)- Acquisizione di expertise nell'interazione con team multidisciplinari per il trattamento delle forme secondarie di ipertensione e delle forme ipertensive legate alla gravidanza- Pubblicazione scientifica <p>Obiettivi secondari:</p> <ul style="list-style-type: none">- Apprendere elementi di biostatistica (3 mesi di apprendimento)- Acquisire competenze didattiche nel contesto di attività di tutoraggio	

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

Scheda attività assistenziale

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. 18 ORE SETTIMANA
Partecipazione all'attività ambulatoriale dell'UO Medicina Interna Cardiovascolare, incluso l'Ambulatorio Ecocardio, Ambulatorio Congiunto Ipertensioni secondarie, Ambulatorio ipertensione in gravidanza.
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ
Medicina Interna Cardiovascolare, IRCCS AOU S.Orsola

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.