**ALLEGATO 1) PIANO DI ATTIVITA’**

**TITOLO DEL PROGETTO: Valutazione del danno renale in corso di malattia mitralica mixomatosa (Myxomatous mitral valve disease, MMVD) nel cane: diagnosi precoce, ruolo prognostico e possibili implicazioni traslazionali in medicina umana**

**Docente tutor: Francesco Dondi**

**Durata: 12 mesi**

**DESCRIZIONE DEL PROGETTO**

|  |
| --- |
| **Overview sul tema di ricerca**  La malattia mixomatosa mitralica (myxomatous mitral valve disease, MMVD) è una causa comune di insufficienza mitralica nell’uomo e la più comune cardiopatia del cane. Esistono numerose similitudini tra MMVD umana e canina e questi aspetti offrono una occasione di studio importante anche dal punto vista traslazionale per comprendere la patogenesi ed il decorso clinico della malattia, con particolare riferimento alla risposta alla terapia.  Nel cane il trattamento della malattia è basato prevalentemente su farmaci inotropi, diuretici d’ansa (Furosemide, Torasemide) e inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS-i), mentre nell’uomo (e solo occasionalmente nel cane) oltre alla terapia medica è possibile l’approccio chirurgico protesico.  Una causa frequente e determinante nel peggioramento clinico del paziente con MMVD è la comparsa di danno renale. Nello specifico, esiste un link bidirezionale tra queste due condizioni, sia in setting di danno renale acuto (AKI) sia di malattia renale cronica (CKD), e questa condizione prende il nome di sindrome cardio renale (CRS). Esistono numerosi fattori che si associano allo sviluppo di CRS quali in primis la congestione venosa e l’ipoperfusione/ipossia renale. Oltre a ciò, il ruolo della terapia cardiologica per lo sviluppo di danno renale non è del tutto chiarito.  Oltre ai classici indicatori di funzione renale (Creatinina, Urea sieriche), recentemente alcuni biomarker di danno tubulare renale hanno mostrato risultati promettenti per diagnosticare il danno renale in diversi setting clinici, tra cui quello del paziente cardiopatico, sia in studi clinici umani, sia, in minor misura, in studi veterinari. Tra questi la Lipocalina 2 (nota anche come *neutrophil-gelatinase associated lipocalin-2* o NGAL) sembra performare bene per la diagnosi precoce di AKI nel cane, come dimostrato anche da studi pubblicati dal gruppo di ricerca del proponente.  **Obiettivi del Progetto di ricerca**   1. valutare la presenza di danno renale in corso di MMVD in pazienti canini stabili che ricevono terapia medica tramite l’utilizzo di nuovi biomarker di danno renale con particolare riferimento a NGAL sierico e urinario 2. valutare gli stessi biomarker in condizioni di scompenso congestizio acuto in corso di MMVD nel cane 3. investigare il ruolo potenziale della terapia diuretica per la comparsa di danno renale   **Tipologia dello studio/progetto**  Studio prospettico osservazionale.  **Popolazione di studio e criteri di inclusione**  Obiettivo/gruppo 1): cani di proprietà affetti da MMVD con una condizione clinica stabile portati a visita per controlli di routine. La diagnosi di MMVD avverrà attraverso una valutazione cardiologica completa e utilizzando le attuali linee guida internazionali ACVIM; il paziente sarà sottoposto a prelievi ematici e urinari contestuali.  Obiettivo/gruppo 2) cani di proprietà affetti da MMVD con una condizione clinica instabile e nello specifico lo sviluppo di insufficienza cardia congestizia (ICC). La diagnosi di ICC sarà eseguita tramite valutazione cardiologica completa e il paziente sarà ospedalizzato presso l’ospedale veterinario universitario (OVU); il paziente sarà sottoposto a prelievi ematici e urinari contestuali sia al momento della diagnosi sia durante l’ospedalizzazione.  Obiettivo 3) cani appartenenti al gruppo 1 e 2 valutati prima e dopo l’instaurazione di terapia diuretica; il paziente sarà sottoposto a prelievi ematici e urinari contestuali sia al momento della diagnosi sia durante l’ospedalizzazione sia se gestito come *outpatient*.  Gruppo controllo) cani clinicamente sani arruolati come donatori di sangue presso la banca del sangue dell’OVU, appartenenti a studenti o di proprietà del personale dello staff OVU  **Criteri di esclusione**  Presenza di malattia renale cronica o più in generale di malattie renale pre-esistente al momento della diagnosi di MMVD, utilizzo di farmaci potenzialmente causa di danno renale oltre alla terapia cardiologica precedentemente citata; presenza di altre lesioni renali oltre alla MMVD.  **Valutazioni clinico-patologiche, misurazione di NGAL e risvolti statistici**  Le valutazioni di laboratorio a cui gli animali saranno sottoposti prevederanno valutazioni ematochimiche e urinarie standard (esame emocromocitometrico, profilo chimico comprensivo di misurazione della proteina C reattiva, analisi urinaria standard comprensiva di valutazione del rapporto proteine urinarie/creatinina urinaria) associate a valutazioni specialistiche quali misurazione e quantificazione della chimica urinaria (frazione escretoria elettrolitica). NGAL sierico e urinario saranno misurati attraversi test ELISA specie specifici validati per il cane e già applicati in precedenti studi nel setting di AKI dal gruppo di ricerca del proponente. Tutte le valutazioni oggetto di studio saranno eseguite presso il servizio di patologia clinica dell’OVU.  Il numero di animali necessari per raggiungere risultati con elevato potere statistico è stato valutato tramite *power analysis*, utilizzando come presupposto i risultati preliminari provenienti da studi precedenti condotti dal gruppo di ricerca del proponente. Sulla base dell'analisi statistica effettuata, mirata ad ottenere un potere statistico dell'80% con una P<0.05 e un rapporto 1:1 di casi nei gruppi considerati (controllo vs. MMVD stabile, ICC o uso di diuretico), il numero minimo di inclusione è di 30 soggetti per gruppo. Sulla base della stima della casistica afferente all’OVU rispondente ai criteri di inclusione sopracitati, si prevede di poter arruolare questi casi in un periodo di 8-10 mesi (max 12 mesi).  **Risultati attesi e ruolo dell’assegnista di ricerca**  Il beneficiario dell’assegno seguirà in prima persona la parte clinica di selezione della casistica, l’esecuzione delle analisi di laboratorio e di raccolta dei dati clinici e clinico-patologici. Contribuirà poi all’elaborazione e all’analisi dei risultati ottenuti con l’obiettivo di promuovere la divulgazione scientifica tramite comunicazione orali nell’ambito di congressi internazionali e articoli *in extenso* pubblicati su riviste *peer-reviewed.*  I risultati di questo progetto potrebbero contribuire a una migliore comprensione dell’impatto del danno renale sulla  risposta terapeutica e sulla prognosi del paziente canino cardiopatico nel contesto della CRS, in un setting clinico che è molto simile a quello della MMVD umana e che quindi contiene potenziali significativi risvolti traslazionali.  **Settore scientifico disciplinare di riferimento:** VET/08 |