

## **Progetto di ricerca**

### **Fattori predittivi della risposta infiammatoria dopo l'impianto di homograft polmonare e il loro impatto sull'esito chirurgico**

Gli homografts polmonari sono stati sempre più utilizzati per la ricostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro nella chirurgia cardiaca congenita come primo approccio o nell'ambito di re-interventi chirurgici complessi<sup>1</sup>. Questi condotti hanno dimostrato buoni risultati in termini di emodinamica, un basso rischio tromboembolico e una migliore resistenza alle infezioni rispetto a quelli meccanici o tissutali. Tuttavia, ci sono alcuni fattori limitanti associati all'utilizzo degli homografts, come la ridotta disponibilità dei condotti, la variabilità della loro durata, l'età del paziente al momento dell'impianto e la risposta infiammatoria che può conseguire all'impianto.

La degenerazione precoce e i problemi causati dalla crescita sono stati osservati più frequentemente nei pazienti pediatrici che in quelli adulti e sono causa principale di reintervento<sup>2-3</sup>.

I fattori di rischio che limitano la durata dell'homograft polmonare, prevalentemente correlati al paziente e alla cardiopatia congenita, sono stati già identificati, mentre l'influenza dei fattori specifici dell'homograft è meno evidente<sup>4</sup>. Diversi studi hanno dimostrato l'associazione tra le caratteristiche del donatore, la metodica di conservazione dell'homograft e la degenerazione del condotto stesso. In particolare, esiste un'associazione coerente tra la mancata corrispondenza dei gruppi sanguigni e dell'HLA-DR, il ridotto tempo di conservazione in antibiotico e la degenerazione della valvola dell'homograft<sup>5</sup>. Inoltre, gli homografts crioconservati possono provocare una reazione immunologica con l'incremento degli anticorpi circolanti anti-antigene leucocitario umano di classe I (anti-HLA-A, anti-HLA-B, and anti-HLA-C) e di classe II (anti-HLA-DR/DQ)<sup>6</sup>. Tuttavia, l'influenza di questi fattori sulla durata dell'homograft rimane poco chiara.

L'impatto della risposta infiammatoria sull'esito chirurgico dopo l'impianto di un homograft polmonare non è stato ampiamente analizzato in letteratura e rappresenta un interessante argomento di studio per meglio comprendere i fattori che influiscono sulla durata dell'homograft. Lo studio è già stato approvato dal Comitato Etico ([CONDUIT-BO] 210/2021/Oss/AOUBo).

## **Bibliografia**

1. Lisy M, Kalender G, Schenke-Layland K, Brockbank KG, Biermann A, Stock UA. Allograft heart valves: current aspects and future applications. *Biopreserv Biobank*. (2017) 15:148–57.
2. Carrel T. Past, present, and future options for right ventricular outflow tract reconstruction. *Front Surg*. 2023 Jun 2; 10:1185324.
3. Yuan SM, Mishaly D, Shinfeld A, Raanani E. Right ventricular outflow tract reconstruction: valved conduit of choice and clinical outcomes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008 Apr;9(4):327-37.
4. Dekens E, Van Damme E, Jashari R, Van Hoeck B, François K, Bové T. Durability of pulmonary homografts for reconstruction of the right ventricular outflow tract: how relevant are donor-related factors? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Apr 1;28(4):503-509.
5. Baskett RJ, Nanton MA, Warren AE, Ross DB. Human leukocyte antigen-DR and ABO mismatch are associated with accelerated homograft valve failure in children: implications for therapeutic interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Jul;126(1):232-9.
6. Hawkins JA, Hillman ND, Lambert LM, Jones J, Di Russo GB, Profaizer T, Fuller TC, Minich LL, Williams RV, Shaddy RE. Immunogenicity of decellularized cryopreserved allografts in pediatric cardiac surgery: comparison with standard cryopreserved allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Jul;126(1):247-52.

## **Piano di Attività**

Il totale dei pazienti sottoposti a ricostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro mediante l'impianto di un homograft polmonare presso l'Unità Operativa di "Cardiologia Pediatrica e dell'Età evolutiva" dell'Ospedale di Sant'Orsola di Bologna fino al 30-04-2024 verranno analizzati retrospettivamente. Inoltre, i pazienti trattati con questa tecnica dal 01-05-2024 al 30-04-2025 verranno inclusi nello studio ed analizzati in modo prospettico.

La popolazione verrà studiata sulla base dei seguenti dati clinici:

- Comparsa di febbre
- Durata della febbre
- Alterazione degli indici di flogosi: Globuli bianchi (WBC), Proteina C-reattiva (CRP), Procalcitonina (PCT)
- Terapia medica utilizzata

Inoltre, verranno analizzati gli esami ecocardiografici alla dimissione e al follow-up a 3, 6 e 12 mesi. Retrospettivamente verranno valutate tutte le risonanze magnetiche eseguite per lo studio del condotto.

Nel gruppo prospettico verranno integrate alle suddette indagini le valutazioni dei parametri infiammatori (IL-1, IL-6, TNF-alfa) e la loro correlazione con i parametri clinici, i dati di follow-up e l'imaging avanzato (RMN a 6 mesi dall'intervento).

Ulteriori fattori analizzati nella popolazione in studio, che potrebbero incrementare la risposta infiammatoria, sono:

- il numero e il tipo di emoderivati trasfusi durante e dopo gli interventi cardiocirurgici
- il mismatch tra il gruppo sanguigno
- il mismatch tra il sistema HLA

La correlazione tra questi parametri e l'esito chirurgico, rappresentato dalla degenerazione del condotto che richiede un reintervento, è lo scopo di questo studio in modo da identificare l'eventuale impatto della risposta infiammatoria sulla degenerazione dell'homograft.

Lo studio è già stato approvato dal Comitato Etico ([CONDUIT-BO] 210/2021/Oss/AOUBo).



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO  
DI SCIENZE MEDICHE  
E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

<b>Fattori predittivi della risposta infiammatoria dopo l'impianto di homograft polmonare e il loro impatto sull'esito chirurgico</b>			
<b>Prof. Gaetano Domenico Gargiulo</b>			
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>	OSSERVAZIONALE E CLINICO		
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	
<b>DESCRIZIONE DEL PROGETTO</b> <i>(max 800 parole)</i>			
<b>(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista</b> Gli homografts polmonari sono stati sempre più utilizzati per la ricostruzione del tratto di efflusso del ventricolo con buoni risultati in termini di emodinamica rischio tromboembolico e resistenza alle infezioni. Tuttavia, ci sono alcuni fattori limitanti associati all'utilizzo, come la ridotta disponibilità, la durata e la risposta infiammatoria. Tutti fattori che possono determinare una degenerazione precoce. Verranno analizzati tutti i pz sottoposti ad impianto fino al 30/04/2024 e verranno inclusi con una analisi prospettica i pazienti fino al 30/04/2025. La popolazione verrà studiata sulla base dei seguenti dati clinici: comparsa e durata della febbre, alterazione degli indici di flogosi, terapia medica utilizzata, dati ecocardiografici e RMN valutazione di parametri infiammatori (IL-1, IL-6, TNF-alfa), il mismatch ABO e il mismatch tra il sistema HLA. Lo scopo di questo studio in modo da identificare l'eventuale impatto della risposta infiammatoria sulla degenerazione dell'homograft.			



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO  
DI SCIENZE MEDICHE  
E CHIRURGICHE

## DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

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

(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)



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO  
DI SCIENZE MEDICHE  
E CHIRURGICHE

Conoscenza delle cardiopatie congenite e del loro trattamento chirurgico, conoscenza nella preparazione di homografts polmonari, conoscenza dei meccanismi infiammatori immuno-mediati. Nella prima fase di formazione l'assegnista dovrà implementare la sua formazione delle tecniche di isolamento e preparazione e conservazione degli homograft ed iniziare l'analisi retrospettiva dei casi già sottoposti ad impianto. Revisione dei dati acquisiti: ECO, RMN, dati clinici e laboratoristici. Preparazione di un percorso clinico per i nuovi casi con l'acquisizione e valutazione dei parametri infiammatori. Nella fase finale analisi dei dati e valutazione dell'importanza dei vari fattori sulla degenerazione dell'homograft.

<b>Commissione proposta</b> 3 commissari + 1 supplente	Gaetano Gargiulo
	Emanuela Angeli
	Luca Ragni
	Gabriele Egidy Assenza (suppl)

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*

<b>ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA (max 18 ore)</b>
Attività di reparto, sala operatoria, laboratorio preparazione homograft, ambulatorio.
<b>AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ</b>
IRCCS S.Orsola - Malpighi - 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.