

SCHEDA PROGETTO

Titolo dell'attività di ricerca

Trombosi ed aterosclerosi. Valutazione della generazione di trombina nella diagnosi, prognosi e monitoraggio terapeutica dei pazienti affetti da sindromi cardio e cerebrovascolari acute. Ruolo delle possibili varianti genetiche dei recettori cellulari per la trombina

PROF. ALBERTO AUTERI

Soggetto proponente

Descrizione dell'attività di consulenza/ricerca/studio/progetto o programma o fase di esso: Obiettivi / Finalità

Le complicanze vascolari acute dell'aterosclerosi (ATS) sono, ancora oggi, la principale causa di mortalità e disabilità residua nei paesi occidentali. Il continuo progredire della ricerca sull'ATS ha permesso di evidenziare la multifattorialità dei meccanismi patogenetici dove fattori di rischio diversi esplicano un ruolo specifico nel favorire l'insorgenza e la progressione. Infatti, ad oggi, l'iniziale teoria lipidica e la successiva ipotesi infettivo-infiammatoria trovano la loro sintesi nella teoria unificante di Ross e Glomset. Da questa emerge un ruolo principale per il danno e la disfunzione endoteliale indotti da una varietà di meccanismi patogenetici legati all'azione sia di fattori metabolici che immuno-mediati coinvolti in tutte le fasi di tale patologia fino allo sviluppo degli eventi trombotici acuti. La comunanza di basi patogenetiche tra aterogenesi e trombotosi arteriosa, ad esempio la disfunzione endoteliale, l'iperattività piastrinica e coagulativa, l'ipofibrinolisi rilevate in forme diverse di dislipidemia, nel diabete e nell'ipertensione arteriosa ha portato infatti a coniare il termine unificante di aterotrombotosi.

Indicazione del Responsabile del progetto (programma o fase di esso)

Il Responsabile del Progetto (programma o fase di esso) garantisce il rispetto delle modalità di espletamento della collaborazione oggetto del contratto stesso, al solo fine di valutare la rispondenza del risultato con quanto richiesto e la sua funzionalità rispetto agli obiettivi prefissati.

Eventuale descrizione dell'ATTIVITÀ COMPLESSIVA di consulenza/ricerca/studio/progetto o programma o fase di esso (Obiettivo / Finalità)

In relazione alle premesse fisiopatologiche, dal nostro studio ci attendiamo la conferma che la generazione di trombina valutata come ETP possa essere un sensibile e specifico parametro di predittività nell'evoluzione delle sindromi coronariche e cerebrovascolari acute, risultando anche utile indice di valutazione farmacologica. In particolare vorremmo anche dimostrare l'eventuale influenza sull'attività trombinica nel paziente vasculopatico di specifici polimorfismi genetici sia dei recettori cellulari PARs e la possibile correlazione con il rischio vascolare, l'estensione dell'ATS e gli effetti farmacologici di specifici presidi terapeutici anche in base alla presenza di diversi fattori di rischio classici. A tal proposito potremmo fornire una nuova evidenza di un parametro misurabile, sensibile e specifico, nella monitoraggio soprattutto dei farmaci antiaggreganti (aspirina e clopidogrel) e nuovi anti-trombinici. In conclusione da questo progetto potrebbero emergere ulteriori elementi utili per una miglior definizione del rischio nei pazienti vasculopatici e per poter meglio comprendere possibili strategie di profilassi e terapia anche alla luce di eventuali indicazioni di attività farmacologica di specifici presidi terapeutici. In questo contesto appare di estremo interesse la possibilità di individuare ulteriori elementi a favore dell'evidenza di una predisposizione genetica, anche in associazione a fattori di rischio classici, non solo agli eventi ma anche alla risposta terapeutica.

Dovranno essere indicate le fasi/sottofasi e i tempi di realizzazione del progetto (arco di tempo complessivo). Si richiede di prevedere i tempi di realizzazione anche per le fasi del progetto che si estendono oltre l'anno, anche se in modo meno puntuale. Nell'ultima colonna devono essere indicati i risultati che si intende raggiungere per ciascuna fase. Il numero delle fasi deve essere proporzionato alla durata del contratto di collaborazione.

Descrizione fasi e sottofasi del PROGETTO (Programma....)	Tempi di realizzazione (n. mesi)	Obiettivi delle singole fasi
<p>Lo studio sarà articolato su più livelli alcuni dei quali sequenziali.</p> <p>A) Valutazione della generazione di trombina in fase acuta nelle sindromi cardio e cerebrovascolari:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.possibili differenze tra sindromi coronariche acute con soprallivellamento del tratto ST (STEMI) e senza soprallivellamento (STEMI); capacità predittiva di evoluzione da NSTEMI a STEMI alla valutazione iniziale 2.possibili differenze tra attacco ischemico transitorio (TIA) e Ictus ischemico alla valutazione iniziale; capacità predittiva di evoluzione del TIA clinico (TIA subentranti, Ictus); differenze tra ictus ischemico ed emorragico <p>B) Valutazione della generazione di trombina durante il trattamento e nella fase sub-acuta e cronica delle sindromi cardio e cerebrovascolari:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.disabilità residua a 1, 6 mesi e 1, 2 anni (applicando il Berthold Index e la Functional Independence Measure-FIM) e correlazione con la modificazione del parametro con particolare riguardo alla monitoraggio dell'attività dei farmaci anticoagulanti, antiaggreganti e metabolici. 2.particolare attenzione al fenomeno clinico di resistenza all'aspirina e sua possibile definizione e monitoraggio farmacologica tramite la suddetta metodica. <p>C) Possibile presenza di specifici polimorfismi dei PARs ed eventi cardio-cerebrovascolari giovanili: rapporto con età dei pazienti e con altri fattori di rischio classici per l'aterotrombosi.</p> <p>D) Influenza dei polimorfismi dei PARs sull'attività farmacologica di farmaci anticoagulanti, antiplastrinici e statine.</p> <p>E) In base alla situazione clinica del singolo paziente, i dati relativi alla generazione di trombina ed alla presenza di eventuali polimorfismi genetici dei PARs, saranno correlati con l'estensione dell'aterosclerosi valutata con metodiche diagnostiche sia invasive che non-invasive, effettuate esclusivamente a discrezione del curante e/o dallo specialista a fini diagnostico-terapeutici (Eco-Color-Doppler Vascolare, TAC e RMN Encefalo, Coronarografia, Angiografia Cerebrale).</p>	3	<p>La possibilità di misurazione efficace della generazione di trombina apre il campo all'ipotesi di poter valutare come parametro prognostico e di monitoraggio un rilevante farmacologica un rilevante fattore patogenetico attualmente non esplorabile con le metodiche standard per lo studio di tale sistema.</p>

Durata del PROGETTO (Programma)

03

mesi

Il Proponente

PROF. ALBERTO AUTERI

Il Responsabile del Progetto

per accettazione della responsabilità del progetto

PROF. ALBERTO AUTERI