



UNIONE EUROPEA



REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA

REGIONE AUTONOMA DELLA
SARDEGNA

ASSESSORADU DE SA PROGRAMMATZIONE, BILANTZU, CRÈDITU E ASSENTU DE SU
TERRITORIU

ASSESSORATO DELLA PROGRAMMAZIONE, BILANCIO, CREDITO E ASSETTO DEL
TERRITORIO

CENTRO REGIONALE DI PROGRAMMAZIONE

**LEGGE REGIONALE 7 AGOSTO 2007, N. 7
PROMOZIONE DELLA RICERCA SCIENTIFICA E
DELL'INNOVAZIONE TECNOLOGICA IN SARDEGNA"**

**MODELLO PER LA PROPOSTA DI TEMATICHE DI RICERCA DI
CARATTERE SPECIFICO E DI STRETTO INTERESSE REGIONALE (TENDER)**

TITOLO DEL TENDER.

Studio genetico della Malattia Renale Cronica (CKD) avanzata con valutazione epidemiologica e piano di intervento clinico di prevenzione sulla progressione del danno renale cronico (un modello d'intervento preventivo per l'intera regione Sardegna).

DESCRIZIONE .

La Sardegna è la seconda regione in Italia (dopo la Sicilia), per prevalenza di dializzati per milione di abitanti: 902/p.m.p. contro i circa 700 della regione Lombardia e circa 500 del Veneto. La prevalenza della malattia renale cronica (CKD) è nell'isola intorno al 14,5% secondo i dati raccolti e analizzati in uno studio collaborativo tra la Divisione di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale G. Brotzu diretta dal Prof. Antonello Pani e dal C.N.R. di Cagliari diretto dal Prof. Francesco Cucca. Tale ricerca è stata effettuata sui dati dello studio ProgeNIA, che ha arruolato una corte rappresentativa della popolazione dell'Ogliastra., I dati sono raccolti in maniera longitudinale da circa 10 anni; lo studio ha obiettivi di tipo clinico-genetico, ed è stato prevalentemente finanziato dall'Istituto nazionale Americano dell'Invecchiamento (NIA). La survey recentemente condotta ha confermato l'alta prevalenza della malattia renale cronica nella popolazione generale anche in Sardegna, analogamente a quanto già fatto in altre regioni italiane (Cirillo et al 2006, Gambaro et al 2010, De Nicola et al 2011, Cahres) e in Europa (Brugts et al. 2005, Hallan et al 2006, Nitsch et al 2006, Otero et al 2005, Verhave et al 2004, Viktorsdottir et al 2005, Wasen et al 2004).

La storia naturale della malattia renale cronica è caratterizzata da una lenta progressione e può talvolta culminare nell'insufficienza renale cronica terminale, condizione che richiede l'inizio della dialisi o il trapianto renale e che rappresenta un fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Se da un lato sono ben noti i fattori di rischio clinici per la malattia renale cronica e per la sua progressione verso l'insufficienza renale terminale, d'altro canto si conosce poco sui fattori genetici che predispongono a tale condizione. La popolazione sarda, anche in virtù dello storico isolamento geografico, costituisce un isolato genetico e la rende campione ideale per gli studi genetici. Alcuni recenti lavori hanno mostrato una relazione tra malattia renale cronica e alcune mutazioni di singoli nucleotidi di geni codificanti proteine coinvolte nella regolazione di diverse attività cellulari (Köttgen 2009, Böger 2011). Tuttavia non è stato ancora dimostrato nella popolazione generale se e con quale peso questi possano predisporre all'insorgenza di malattie renali o al peggioramento della funzione renale.

I risultati preliminari dell'analisi *post hoc* sui dati ProgeNIA da noi effettuate (in pubblicazione) hanno mostrato che la presenza di mutazioni di singoli nucleotidi di geni noti in letteratura per la loro associazione con la malattia renale cronica costituiscono un fattore di rischio sia per malattia renale cronica sia per il deterioramento della funzione renale.

OBIETTIVI GENERALI:

Individuare fattori di rischio genetici e clinici per la malattia renale cronica nella popolazione sarda al fine di individuare i pazienti maggiormente a rischio; personalizzare la terapia grazie all'acquisizione di nuove conoscenze in modo da rallentare la progressione del danno renale verso l'insufficienza renale cronica terminale che richiede la terapia dialitica.

OBIETTIVI SPECIFICI.

Tale ricerca consentirebbe :

- 1) Individuare marcatori biologici più o meno precoci del danno renale progressivo verso l'insufficienza renale terminale.
- 2) Acquisire dei dati epidemiologici sugli stadi 3, 4 e 5 della malattia renale cronica dagli ambulatori nefrologici e dai centri dialisi. Poiché l'arruolamento della coorte dello studio ProgeNIA è stato su base volontaria, la partecipazione di pazienti affetti da malattia renale cronica avanzata e già sotto stretto controllo nefrologico è stata scarsa. Il nostro scopo è quello di estendere l'analisi genetica e clinica sui pazienti nefrologici dell'Ogliastra e poi sui pazienti affetti da insufficienza renale nell'intera regione Sardegna, in collaborazione con tutti i nefrologi sardi.
- 3) A questo seguirà una fase di intervento clinico, dietetico e terapeutico concordato tra nefrologi e medici di base, finalizzato al rallentamento della progressione del danno renale e alla riduzione degli eventi cardiovascolari. Prevediamo di vagliare 3000-4000 pazienti con insufficienza renale cronica avanzata, sia in trattamento conservativo che in trattamento sostitutivo (dializzati e trapiantati).
- 4) Intervento di prevenzione sulla progressione del danno renale per rallentarne l'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica terminale e quindi prevenire l'ingresso in dialisi di un certo numero di pazienti per anno. Sulla scorta dei dati epidemiologici già raccolti (in pubblicazione) e dei risultati delle analisi genetiche, si struttureranno alcuni interventi

clinici e terapeutici per rallentare la progressione del danno renale in corso di CKD e ridurre la mortalità cardio-vascolare.

ATTI PROGRAMMATICI E RIFERIMENTI LEGISLATIVI COMUNITARI E NAZIONALI CHE IDENTIFICANO LA TEMATICA TRA LE PRIORITA' IN AMBITO REGIONALE E RELATIVE MOTIVAZIONI CHE SOTTENDONO ALLE PRIORITA' DELLA STESSA.

Uno degli obiettivi del Piano Sanitario Regionale è quello di adottare piani operativi finalizzati alla prevenzione del danno renale, alla diagnosi precoce delle nefropatie e al rallentamento della progressione del danno renale. Ampliare le conoscenze sulla malattia renale cronica nella popolazione sarda potrebbe aiutare a perseguire queste finalità.

STATO DELL'ARTE.

Lo studio epidemiologico finora condotto sulla popolazione ogliastrina ci permette di affermare che in questa provincia sarda almeno 14 individui su 100 sono affetti da malattia renale cronica. Abbiamo dimostrato che determinati alleli di alcuni geni costituiscono dei fattori di rischio indipendente per lo sviluppo di malattia renale cronica e per il peggioramento della funzione renale e che tale popolazione mostra un'alta prevalenza dei più noti fattori di rischio cardiovascolare e di malattia renale cronica.

IMPATTO SUL TERRITORIO E RISULTATI ATTESI NEL BREVE PERIODO.

Conoscenza migliore della genetica della CKD, della epidemiologia della malattia renale cronica che possono gettare le basi per un intervento clinico di prevenzione della CKD e rallentamento della progressione del danno renale cronico che possa nel medio lungo termine ridurre in maniera significativa il numero dei pazienti in trattamento dialitico.

MODALITA' DI SVOLGIMENTO DELLA RICERCA.

Ricerca di marker genetici di malattia renale cronica. Sia negli stadi avanzati di CKD (3 e 4), sia nei dializzati e nei trapiantati di rene.

Valutazione della funzione renale (creatinina, azotemia, albuminuria/creatininuria ratio, GFR stimato) per i pazienti non in dialisi.

Valutazione dello stato generale dei pazienti; raccolta degli indicatori clinici e di laboratorio degli eventi cardiovascolari; quantificazione degli eventi clinici maggiori (inizio del trattamento sostitutivo della funzione renale; eventi cardiovascolari).

LOCALIZZAZIONE SUL TERRITORIO DELLA SARDEGNA.

Totale coinvolgimento di tutti i Nefrologi Sardi e di tutti i centri dialisi della Sardegna

SCADENZE E TEMPISTICHE DA RISPETTARE.

6 mesi per raccolta prelievi per indagini genetiche dei pazienti dell'Ogliastra e della vasta area di Cagliari con conseguenti analisi.

6-12 mesi per estensione delle indagini ai pazienti degli altri centri dialisi.

Risultati preliminari 18-24 mesi.