

Allegato A Breve descrizione del Progetto formativo

❖ **Titolo del Progetto Formativo:**

Ruolo degli ormoni sessuali nelle patologie neurologiche del cane.

❖ **Descrizione dell'obiettivo scientifico e formativo:** *(min 1.000 caratteri - MAX 5.000 caratteri)*

Le tre principali classi di ormoni sessuali, estrogeni, progesterone e androgeni, svolgono attività di modulazione sull'eccitabilità neuronale. Mentre è evidente che il progesterone sia dotato di azione neuro-inibitoria, gli effetti degli estrogeni sembrano essere più complessi. Sebbene la loro azione sia stata a lungo considerata pro-convulsivante, dati clinici e sperimentali dimostrano che tali ormoni potrebbero non essere dotati di questa funzione o addirittura svolgere azione anticonvulsivante, in relazione a svariati fattori: durata del trattamento e dosaggio (nel caso di somministrazione iatrogena), stato ormonale (animali interi o sterilizzati), tipo di estrogeno, regione cerebrale ecc. L'azione pro-convulsivante degli estrogeni non sembra realizzarsi a concentrazioni basali, mentre potrebbe manifestarsi in seguito a bruschi e notevoli aumenti della loro concentrazione, come avviene durante l'ovulazione. Inoltre, gli estrogeni svolgerebbero un importante ruolo neuroprotettivo sul danno ippocampale indotto dallo stato di male epilettico. Anche il ruolo degli androgeni è controverso: mentre in alcuni modelli sperimentali è stata dimostrata la loro azione pro-convulsivante, studi più recenti suggeriscono un loro ruolo protettivo sullo sviluppo delle crisi. In realtà il testosterone viene trasformato in due classi di neurosteroidi, che hanno effetti opposti sull'eccitabilità neuronale: gli estrogeni e gli androgeni 5- α ridotti, strutturalmente e funzionalmente simili all'allopregnanolone, metabolita del progesterone a cui si deve l'azione neuro-inibitrice dei quest'ultimo.

Mentre alcuni studi effettuati sull'uomo e sul cane sembrano suggerire un ruolo degli ormoni sessuali nell'insorgenza delle crisi epilettiche, con una maggiore prevalenza nei soggetti di sesso maschile e in alcune fasi del ciclo mestruale/estrale, tali associazioni non sono dimostrate in altre ricerche.

Le prime segnalazioni di incontinenza urinaria in cagne sterilizzate risale a oltre mezzo secolo fa e da allora si sono moltiplicate probabilmente a seguito della sempre maggiore diffusione della sterilizzazione come metodo per il controllo della riproduzione nel cane. L'incontinenza dopo castrazione si presenta più frequentemente in cani di sesso femminile ed esistono relazioni tra la patologia ed alcuni fattori, quali la razza di appartenenza, l'età al momento della castrazione, il peso e il tipo di intervento chirurgico subito (ovariectomia o ovarioisterectomia). L'esatto meccanismo dello sviluppo dell'incontinenza urinaria conseguente alla rimozione delle gonadi rimane sconosciuto e non è ancora del tutto chiarito se e in che misura la sterilizzazione aumenti il rischio di sviluppare l'incompetenza dello sfintere uretrale. L'incompetenza dello sfintere uretrale nella femmina non sembra essere attribuibile a una sola causa ma ad un insieme di fattori quali l'ipoestrogenismo, l'aumento delle gonadotropine, la posizione del collo della vescica, la conformazione uretrale e la sua lunghezza, che rappresentano il risultato di modificazioni metaboliche e morfologiche indotte dalla castrazione. Dopo la sterilizzazione, infatti, l'animale tende a depositare più tessuto adiposo periviscerale e a modificare la struttura corporea. Tale situazione può favorire lo spostamento del collo della vescica e la conseguente variazione di lunghezza dell'uretra, alterando così l'attività dello sfintere uretrale. La carenza di estrogeni sembra avere un ruolo nell'incontinenza delle cagne sterilizzate, così come avviene nella donna in menopausa; tuttavia, non è sufficiente a spiegare tutti gli aspetti fisiopatologici della condizione. Nella cagna la stimolazione ciclica operata dagli estrogeni durante il ciclo riproduttivo mantiene in salute lo sfintere uretrale, grazie anche all'azione di sensibilizzazione operata dagli estrogeni a carico dei recettori alfa-agonisti dell'uretra e del collo vescicale, con azione trofica sulle fibre muscolari striate e sull'epitelio uretrale. Nelle cagne castrate, oltre a mancare la stimolazione ormonale ciclica tipica del ciclo estrale, si

riscontrano livelli di estrogeni più bassi rispetto alle cagne in anaestro. Ne derivano così fenomeni di ipotrofia muscolare e dell'epitelio uretrale, che riducono la pressione di chiusura dell'uretra e l'effetto di "sigillo" dato dall'epitelio. La concentrazione delle gonadotropine sembra avere una relazione diretta o indiretta con l'incontinenza urinaria da sterilizzazione. Queste, infatti, insieme agli estrogeni, possono essere coinvolte nella regolazione del tono vescicale, nel mantenimento dello spessore della parete uretrale e nel riflesso della minzione. La gonadectomia altera l'omeostasi ormonale, con una riduzione degli steroidi sessuali e un aumento di LH e FSH sia nel maschio che nella femmina. Recettori per LH e FSH sono presenti nella vescica urinaria e nell'uretra di cani maschi e femmine sani. Differenze tra cani interi e sterilizzati nell'espressione di recettori per LH e FSH e nella proporzione di fibre collagene e muscolari, così come nella composizione in glicosaminoglicani nella vescica e nell'uretra sembrano confermare il ruolo delle gonadotropine nello sviluppo della patologia. Nelle cagne sterilizzate è stata infatti riscontrata una riduzione dei recettori per le gonadotropine, che sarebbe responsabile di una riduzione del tono vescicale e di un'influenza negativa sul riflesso della minzione. L'aumento delle fibre collagene e la riduzione dei glicosaminoglicani osservati nelle basse vie urinarie dei soggetti sterilizzati possono compromettere l'integrità strutturale e funzionale delle basse vie urinarie e sembrano essere coinvolte nell'incontinenza da sterilizzazione.

L'incompetenza dello sfintere uretrale dopo castrazione nei maschi è meno frequente che nelle femmine. Mentre una prostata di normali dimensioni esercita una trazione sull'uretra, mantenendo il collo della vescica più craniale rispetto al margine del pube, dopo la castrazione, la riduzione di volume della prostata provoca uno spostamento caudale del collo della vescica, che verrà ad assumere una posizione intrapelvica. L'ipotrofia prostatica induce inoltre una minore compressione sull'uretra prostatica, riducendo così la resistenza uretrale al flusso dell'urina.

L'incontinenza urinaria comporta una serie di problematiche che coinvolgono sia la salute dell'animale, in termini di predisposizione ad infezioni urinarie e cutanee, sia notevoli disagi per il proprietario, tanto da potere arrivare a diventare una situazione insostenibile.

L'obiettivo scientifico e formativo del progetto è fornire un contributo alla conoscenza di questi aspetti, attraverso la valutazione dell'influenza del sesso e delle diverse fasi del ciclo estrale sull'epilessia del cane, al fine di chiarire ulteriormente il ruolo che gli ormoni sessuali rivestono nell'epilettogenesi e gli eventuali benefici che potrebbero derivare dalla castrazione. Resta infatti ancora da chiarire se la pratica della castrazione possa rappresentare sempre un giovamento per l'animale, in quanto nelle femmine si eliminerebbe l'azione proconvulsivante degli estrogeni ma anche quella protettiva del progesterone e nei maschi verrebbe meno l'azione del testosterone, il cui ruolo è controverso, venendo trasformato in neurosteroidi sia ad azione sia pro- che anti-convulsivante. L'obiettivo del progetto è inoltre di esplorare le cause e i fattori di rischio dell'associazione tra incontinenza urinaria e sterilizzazione in maniera da ottenere conoscenze da utilizzare nel processo di decisione se sterilizzare o meno un animale. Altro obiettivo del progetto è utilizzare il cane come modello per patologie riscontrate anche nella specie umana, nell'ambito del concetto di "One Health": A tal fine il progetto si propone di utilizzare le banche dati delle cliniche appartenenti al gruppo Vet Partners, rispondendo all'approccio "open science", approccio al processo scientifico basato sulla cooperazione e sulle nuove modalità per diffondere la conoscenza, migliorare l'accessibilità e la riusabilità dei risultati della ricerca mediante l'utilizzo di tecnologie digitali e nuovi strumenti di collaborazione e rispettando i principi del "Principi FAIR Data", linee guida e migliori pratiche atti a garantire che i dati della ricerca siano Findable (Reperibili), Accessible (Accessibili), Interoperable (Interoperabili) e Reusable (Riutilizzabili), nel rispetto dei vincoli etici, commerciali e di riservatezza e del principio "il più aperto possibile e chiuso solo quanto necessario".

Il progetto è in linea con le linee di ricerca del PNRR, e in particolare con la Missione 4, Componente 2 "Dalla ricerca all'impresa", tematica 12 (Neuroscienze e neurofarmacologia).

❖ **Supervisore Aziendale:** Dott. Diego Iannelli

❖ **Modalità di svolgimento delle attività formative e di ricerca:**

L'attività formativa avrà inizio con un percorso di approfondimento bibliografico sulle tematiche oggetto della ricerca, completato dalla frequenza di seminari o convegni. L'attività di ricerca si svolgerà in Italia presso la Clinica Veterinaria Camagna) e all'estero e utilizzerà le banche dati delle strutture e delle loro reti di appartenenza al fine di ottenere un'ampia mole di dati utili al raggiungimento degli obiettivi della ricerca stessa. I risultati della ricerca saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche e saranno completati dalla preparazione della tesi.

❖ **Ricadute e risultati attesi con particolare rilievo alla promozione dello sviluppo economico e del sistema produttivo:**

La medicina degli animali da compagnia rappresenta un settore importante nell'ambito dell'economia nazionale. La Clinica Veterinaria Camagna Gruppo Vet Partners appartiene a una grossa rete di cliniche veterinarie nazionali e internazionali all'avanguardia nell'ambito dell'attività ospedaliera degli animali da compagnia. Trattandosi di una rete, rende possibile utilizzare una grossa mole di dati clinici, utilizzabile per migliorare le prestazioni nell'ambito del settore della medicina degli animali da compagnia.

L'impresa Clinica Veterinaria Camagna Gruppo VetPartners ospiterà il dottorando beneficiario della borsa finanziata sulle risorse del DM 352/2022 per n. 18 mesi nel corso del dottorato.

Periodo all'estero per n. 6 mesi presso la seguente istituzione:
Universitat Autònoma de Barcelona