

FFC#16/2013

Phosphodiesterases type-4 (PDE4) inhibitors and β 2-adrenergic agonists to reduce neutrophilic lung inflammation in cystic fibrosis. Preclinical studies and identification of biomarkers of efficacy

Fosfodiesterasi tipo-4 (PDE4) e recettori β 2 adrenergici come potenziali bersagli farmacologici per ridurre l'infiltrazione neutrofilica e il danno polmonare nella fibrosi cistica. Studi preclinici e identificazione di biomarcatori di efficacia

Studio del meccanismo alla base della risposta esagerata dei neutrofili nel polmone FC e di molecole che possono riequilibrarla, per prevenire il danno del tessuto polmonare

Responsabile: Virgilio Evangelista (Dip. di Farmacologia Cellulare e Traslazionale, Consorzio Mario Negri Sud, Chieti)

Ricercatori coinvolti: 9

Durata: 2 anni

Finanziamento: € 90.000

Obiettivi:

L'infiammazione sostenuta dai globuli bianchi (neutrofili) rappresenta il principale meccanismo patogenetico del deterioramento della funzione polmonare nella fibrosi cistica (FC). Le attuali terapie per la FC mancano di approcci specifici per modulare i due processi fondamentali dell'infiammazione neutrofilica, cioè: a) il reclutamento esagerato di neutrofili; b) le alterazioni funzionali dei neutrofili migrati nel polmone. Il razionale di questo progetto si basa sui risultati, ottenuti nell'ambito del progetto FFC#21/2011, di cui la presente proposta rappresenta la diretta continuazione. Nel loro insieme questi dati dimostrano che il blocco di enzimi chiamati Fosfodiesterasi tipo-4 (PDE4) e il supporto dato a questo blocco da recettori β 2 adrenergici sono due tappe importanti per mettere a freno il meccanismo di risposta esagerata dei neutrofili. Obiettivi principali: 1) definire il profilo farmacologico di inibitori di PDE4, da soli e in combinazione con agonisti β 2 adrenergici, in vitro, in neutrofili isolati da pazienti FC; 2) definire l'efficacia e i potenziali effetti collaterali della terapia combinata in un modello di topo FC o topo con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*.

Objectives:

Lung disease is the most frequent cause of death in patients with cystic fibrosis (CF). The lung is damaged by the excessive neutrophil recruitment and functional derangement. However, current therapies for CF lack of specific approaches to tackle the two main steps of the neutrophilic inflammatory process, i.e., a) exaggerated recruitment and b) functional alterations of neutrophils migrated into the lungs. The rationale is based on a large body of recent studies (project FFC#21/2011), indicating that phosphodiesterases type-4 (PDE4) blockade, alone or in combination with β 2-adrenergic agonist, significantly impact on adhesive, functional and biochemical responses of normal human neutrophils, relevant to the pathogenesis of pulmonary disease in CF. The objectives of the present proposal are to profile the efficacy of this pharmacological intervention on neutrophils from CF patients and to identify biomarkers of drug.

Adozioni del progetto

 LEGA ITALIANA FIBROSI CISTICA - ONLUS	LIFC E LE ASSOCIAZIONI REGIONALI	Parziale: € 65.000
Adottabile		€ 25.000