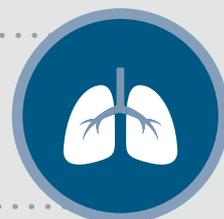




Fondazione per la Ricerca  
sulla Fibrosi Cistica - ETS  
fibrosicisticaricerca.it

AREA 4

## Terapie dell'infiammazione polmonare



### Progetto FFC #11/2022

Inibire il meccanismo di attivazione piastrinica come strategia per spegnere l'infiammazione polmonare in fibrosi cistica



#### Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Domenico Mattoscio**  
(Dipartimento di Scienze Mediche, Orali  
e Biotecnologiche, Università di Chieti-  
Pescara)



Ricercatori coinvolti: 9



Qual è la durata dello studio: 2 anni



Finanziamento: € 130.000



#### Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Cuneo Alba





## Perché è importante

Studi passati hanno dimostrato che le piastrine, piccoli frammenti cellulari coinvolti nella coagulazione sanguigna, sono iperattivate e malfunzionanti in fibrosi cistica (FC). Si è visto anche che contribuiscono in modo cruciale all'infiammazione cronica polmonare, rallentando i meccanismi che portano alla sua risoluzione.

Per questo, nuove strategie terapeutiche basate sull'inibizione delle piastrine potrebbero contribuire ad attenuare l'eccessiva infiammazione polmonare e portare benefici alle persone con FC.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Come modello di studio sono state usate piastrine e cellule del sistema immunitario purificate dal sangue di persone con FC e modelli animali di infezione polmonare.



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

È stata testata la capacità di alcune molecole, dette resolvine, nel diminuire l'eccessiva attivazione piastrinica. Innanzitutto, con esperimenti *in vitro* su cellule provenienti da persone con FC, i ricercatori hanno cercato le migliori resolvine capaci di ridurre l'attivazione delle piastrine in presenza di diversi tipi di stimoli infiammatori, tra cui anche l'infezione da parte del batterio *Pseudomonas aeruginosa*.

Successivamente, una delle molecole identificate è stata testata *in vivo* su modelli animali per valutare il suo potenziale anti-piastrinico e per determinare le sue capacità di ridurre l'infiammazione a livello polmonare.



## Che cosa hanno ottenuto

La resolvina D3 e la resolvina E1 hanno mostrato potenziale anti-piastrinico *in vitro*. Inoltre, *in vivo*, la ridotta attivazione piastrinica causata dalla resolvina D3 è risultata associata a una minore carica batterica, minore infiltrazione di particolari cellule del sistema immunitario (i neutrofili) e un miglioramento complessivo della risposta infiammatoria cronica nelle vie aeree.



## Che cosa succederà ora

I ricercatori stanno portando avanti due filoni di ricerca basati su questi risultati: il primo ha come scopo caratterizzare il meccanismo biologico dell'aumentata attivazione piastrinica e le conseguenze della sua inibizione; il secondo si propone di cercare molecole ad attività farmacologica più ampia come possibile sviluppo terapeutico.

## Per saperne di più



### Obiettivi

**Studiare il ruolo delle piastrine nell'infiammazione in fibrosi cistica e l'effetto dei mediatori resolvine nel migliorare lo stato infiammatorio con esperimenti *ex vivo* e *in vivo***

In questo progetto il gruppo di ricerca vuole fare luce sui meccanismi alla base dell'infiammazione in fibrosi cistica (FC) studiando il ruolo delle piastrine nel processo. Infatti, oltre al loro noto coinvolgimento nel bloccare il sanguinamento di una ferita, le piastrine sono attive anche nell'infiammazione e nella sua risoluzione. Si è visto che nella FC le piastrine sono iperattivate e malfunzionanti e contribuiscono all'infiammazione polmonare, rallentando i meccanismi che portano alla sua risoluzione. L'ipotesi alla base di questa ricerca è che l'inibizione delle piastrine potrebbe attenuare l'eccessiva infiammazione polmonare e portare benefici alle persone con FC. L'obiettivo del progetto è determinare se l'azione di molecole capaci di attenuare l'attivazione delle piastrine (come la resolvina D4 e la resolvina E1) può essere utile nel trattamento della fibrosi cistica. A tal fine, piastrine isolate dal sangue di persone con FC verranno opportunamente trattate con le resolvine D4 ed E1 e verrà monitorata la loro capacità di favorire la risoluzione dell'infiammazione. Questi studi *ex vivo* sulle cellule dei pazienti saranno accompagnati da studi preclinici *in vivo* su modelli animali di infezione polmonare da FC, al fine di capire se la modulazione delle piastrine è efficace anche in modelli sperimentali della malattia. I risultati di questi esperimenti definiranno l'efficacia delle resolvine come strategia antiplastrinica per ridurre il carico infiammatorio polmonare in fibrosi cistica.



### Risultati

**La resolvina D3 e la resolvina E1 sono in grado di ridurre l'iperattivazione delle piastrine *in vitro*, modulando la risposta infiammatoria nelle vie aeree**

Le piastrine, piccoli frammenti cellulari coinvolti nella coagulazione sanguigna, sono iperattivate e malfunzionanti in fibrosi cistica (FC) e contribuiscono in modo cruciale all'infiammazione cronica polmonare, rallentando i meccanismi che portano alla sua risoluzione.

Per questo, nuove strategie terapeutiche basate sull'inibizione delle piastrine potrebbero contribuire ad attenuare l'eccessiva infiammazione polmonare e portare benefici alle persone con FC. In questo progetto è stata testata la capacità di alcune molecole, dette resolvine, nel diminuire l'eccessiva attivazione piastrinica.

Innanzitutto, con esperimenti *in vitro* su piastrine e cellule del sistema immunitario purificate dal sangue di persone con FC, i ricercatori hanno cercato le migliori resolvine capaci di ridurre l'attivazione delle piastrine in presenza di diversi tipi di stimoli infiammatori, tra cui anche l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. In questo esperimento, la resolvina D3 e la resolvina E1 hanno mostrato potenziale anti-piastrinico.

Successivamente, la resolvina D3 è stata testata *in vivo* su modelli animali di infezione polmonare con FC per valutare il suo potenziale anti-piastrinico e per determinare le sue capacità di ridurre l'infiammazione a livello polmonare. La ridotta attivazione piastrinica causata dalla resolvina D3 è risultata associata a una minore carica batterica, minore infiltrazione di neutrofili e un miglioramento complessivo della risposta infiammatoria cronica nelle vie aeree.

I ricercatori stanno portando avanti due filoni di ricerca basati su questi risultati: il primo ha come scopo caratterizzare il meccanismo biologico dell'aumentata attivazione piastrinica e le conseguenze della sua inibizione; il secondo si propone di cercare molecole ad attività farmacologica più ampia come possibile sviluppo terapeutico.

## Publicazioni



*Dysregulation of the Arachidonic Acid Pathway in Cystic Fibrosis: Implications for Chronic Inflammation and Disease Progression*  
*Pharmaceuticals*, 2024



pharmaceuticals



Review

### Dysregulation of the Arachidonic Acid Pathway in Cystic Fibrosis: Implications for Chronic Inflammation and Disease Progression

Simona D'Orazio <sup>1,2</sup>  and Domenico Mattoscio <sup>1,2,\*</sup> 

<sup>1</sup> Department of Medical, Oral and Biotechnology Sciences, University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italy; simona.dorazio@unich.it

<sup>2</sup> Center for Advanced Studies and Technology (CAST), University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italy

\* Correspondence: d.mattoscio@unich.it

**Abstract:** Cystic fibrosis (CF) is the most common fatal genetic disease among Caucasian people, with over 2000 mutations in the CFTR gene. Although highly effective modulators have been developed to rescue the mutant CFTR protein, unresolved inflammation and persistent infections still threaten the lives of patients. While the central role of arachidonic acid (AA) and its metabolites in the inflammatory response is widely recognized, less is known about their impact on immunomodulation and metabolic implications in CF. To this end, here we provided a comprehensive analysis of the AA metabolism in CF. In this context, CFTR dysfunction appeared to complexly disrupt normal lipid processing, worsening the chronic airway inflammation, and compromising the immune responses to bacterial infections. As such, potential strategies targeting AA and its inflammatory mediators are being investigated as a promising approach to balance the inflammatory response while mitigating disease progression. Thus, a deeper understanding of the AA pathway dysfunction in CF may open innovative avenues for designing more effective therapeutic interventions.

## Abstract presentati a congressi



- **Targeting platelet activation with pro-resolving mediators: an innovative strategy to dampen lung inflammation in cystic fibrosis.**  
Oral presentation, North American Cystic Fibrosis Conference, Boston (USA), 25th September 2024
- **Targeting platelet activation with pro-resolving mediators: an innovative strategy to dampen lung inflammation in cystic fibrosis.**  
Pitch poster presentation, 19th ECFS basic science conference, La Valletta, Malta, 20-23 March 2024
- **Platelets restrain antitumor CD8 T cells activity in cystic fibrosis.**  
Pitch poster presentation, 17th European Cystic Fibrosis Young Investigator Meeting, Paris, France, 06-08 March 2024

## Rendiconto economico



### AREA 4

#### Terapie dell'infiammazione polmonare

##### Progetto FFC #11/2022

### Inibire il meccanismo di attivazione piastrinica come strategia per spegnere l'infiammazione polmonare in fibrosi cistica



**Responsabile:**

**Domenico Mattoscio**

(Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Università di Chieti-Pescara)



**Periodo:**

01/09/22 - 31/08/24



**Grant assegnato:**

€ 130.000,0



**Usato per:**

- Materiale di consumo € 90.788,1
- Spese viaggio/convegni € 3.242,4
- Borse di studio € 21.000,0
- Servizi scientifici € 2.357,2
- Spedizioni € 2.412,0
- Utilizzo Facilities FFC Ricerca € 8.091,8

€ 127.891,4



**Saldo (usato per altri progetti):**

€ 2.108,6