



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

AREA 4

Terapie dell'infiammazione polmonare



Progetto FFC #9/2022

L'effetto degli stimoli infiammatori sul trasporto degli ioni nell'epitelio delle vie aeree in fibrosi cistica



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: Luis J. V. Galletta
(Istituto Telethon di Genetica e Medicina -TIGEM, Pozzuoli, Napoli)



Ricercatori coinvolti: 5



Qual è la durata dello studio: 2 anni

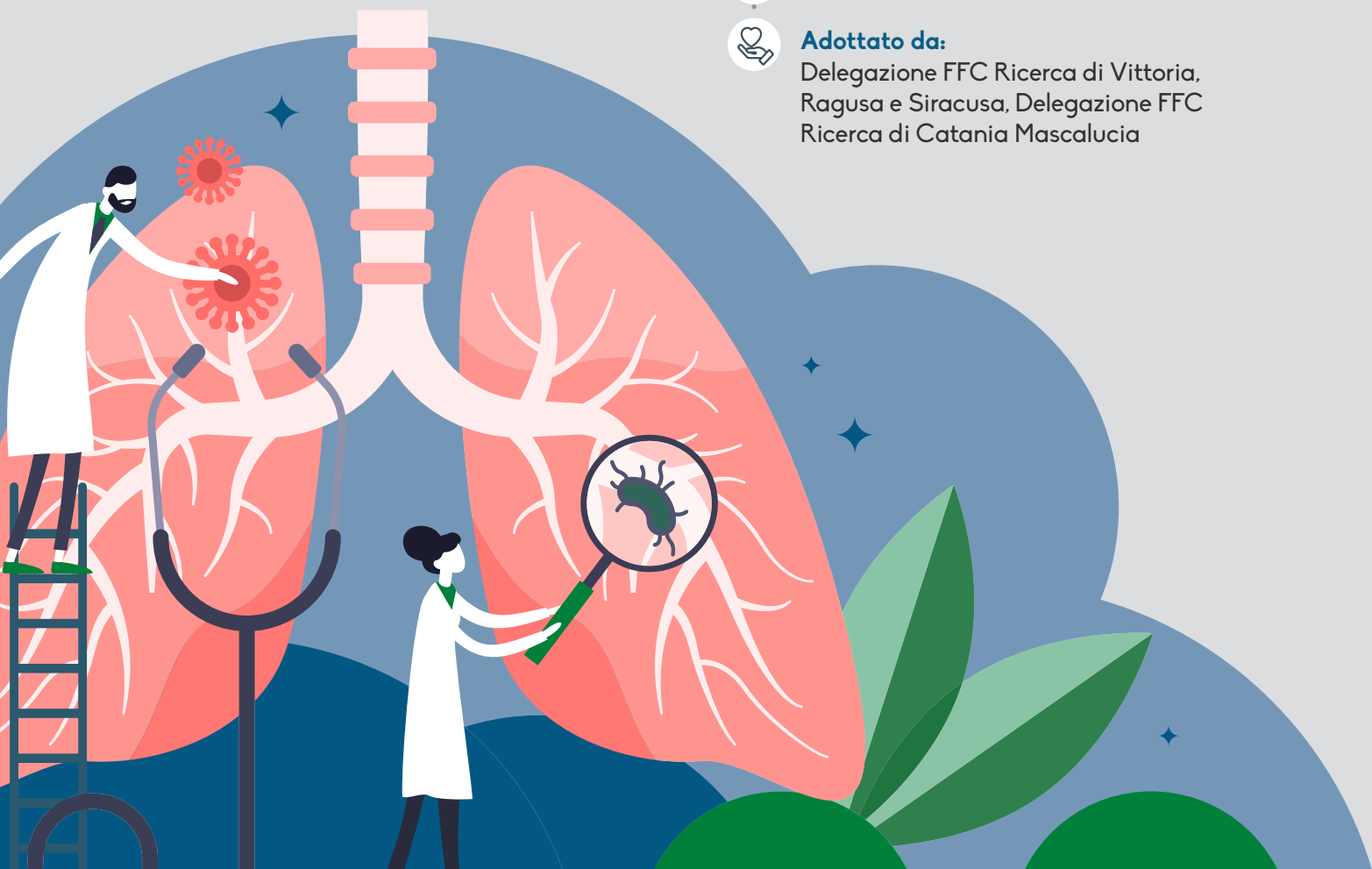


Finanziamento: € 130.000



Adottato da:

Delegazione FFC Ricerca di Vittoria,
Ragusa e Siracusa, Delegazione FFC
Ricerca di Catania Mascalucia





Perché è importante

Il difetto di base nella fibrosi cistica (FC) è la perdita di funzione della proteina CFTR, che causa disidratazione della superficie delle vie aeree. Questa condizione favorisce le infezioni batteriche. Nonostante l'efficacia dei modulatori di CFTR (correttori e potenziatori), molte persone con FC trattate con questi farmaci mostrano persistenza delle infezioni batteriche, che rappresentano quindi uno stimolo continuo di infiammazione. Tale situazione è ancora più accentuata nelle persone con FC che portano mutazioni insensibili a correttori e potenziatori.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono state usate cellule epiteliali bronchiali di persone con FC e di soggetti di controllo (senza FC), dalle quali sono stati generati *in vitro* epiteli altamente differenziati, con caratteristiche simili a quelle del tessuto *in vivo*.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

Dopo il trattamento con stimoli che mimano l'infiammazione *in vivo*, gli epiteli sono stati studiati con diverse metodiche per valutare l'espressione genica, l'attività di CFTR e di altre proteine coinvolte nel trasporto di cloruro e altri ioni e il grado di umidificazione, di viscosità e acidità della superficie epiteliale. L'ipotesi che ha guidato gli esperimenti è che l'infiammazione abbia effetti negativi sulle proprietà chimico-fisiche della superficie delle vie aeree.



Che cosa hanno ottenuto

I risultati ottenuti indicano che l'infiammazione è alla base di un circolo vizioso che peggiora le conseguenze della perdita di funzione di CFTR, generando uno stato disidratato e iperviscoso nelle vie aeree delle persone con FC. Questa situazione può essere risolta usando farmaci che agiscono su bersagli alternativi, per esempio inibendo la proteina trasportatrice SLC26A4.



Che cosa succederà ora

Bisognerà confermare la validità di SLC26A4 come bersaglio terapeutico utile per la FC e procedere verso l'identificazione di inibitori farmacologici appropriati.

Per saperne di più



Obiettivi

Studiare l'effetto dell'infiammazione sul sistema di trasporto ionico in fibrosi cistica e identificare bersagli farmacologici alternativi a CFTR

L'avvento dei modulatori farmacologici di CFTR (potenziatori e correttori) ha permesso di migliorare i problemi causati da un gran numero di mutazioni. Tuttavia, nonostante la loro efficacia, nelle persone con fibrosi cistica (FC) persistono infezioni batteriche che inducono un continuo stato di infiammazione. Tale situazione è ancora più marcata nei pazienti che portano mutazioni insensibili a correttori e potenziatori. L'ipotesi alla base del progetto, supportata dai risultati preliminari ottenuti dal gruppo di ricerca, è che l'infiammazione sia alla base di un circolo vizioso che peggiora gli effetti della perdita di funzione di CFTR e rende la superficie delle vie aeree disidratata e ancora più viscosa. I ricercatori si propongono di studiare i meccanismi attraverso cui l'infiammazione altera i normali processi epiteliali e di identificare bersagli cellulari utili per un trattamento farmacologico. Verranno condotti esperimenti su cellule epiteliali di persone con FC e di soggetti di controllo. Verrà misurata l'attività di CFTR e di altre proteine coinvolte nel trasporto ionico e valutati il grado di idratazione e la viscosità della superficie degli epitelii. Con questo progetto si vogliono anche identificare bersagli alternativi a CFTR, la cui modulazione farmacologica potrebbe correggere gli effetti negativi dell'infiammazione sulla superficie degli epitelii.



Risultati

La modulazione farmacologica di bersagli alternativi a CFTR, come SLC26A4, può interrompere il circolo vizioso di infiammazione e infezione nelle vie aeree FC

Il difetto di base nella fibrosi cistica (FC) è la perdita di funzione della proteina CFTR, che causa disidratazione della superficie delle vie aeree. Questa condizione favorisce le infezioni batteriche. Nonostante l'efficacia dei modulatori di CFTR (correttori e potenziatori), molte persone con FC trattate con questi farmaci mostrano persistenza delle infezioni batteriche, che rappresentano quindi uno stimolo continuo di infiammazione. Tale situazione è ancora più accentuata nelle persone con FC che portano mutazioni che non sono recuperate da correttori e potenziatori.

In questo progetto sono state usate cellule epiteliali bronchiali di persone con FC e di soggetti di controllo (senza FC), dalle quali sono stati generati *in vitro* epitelii con caratteristiche simili a quelle del tessuto *in vivo*, con il duplice obiettivo di studiare i meccanismi attraverso cui l'infiammazione altera i processi epiteliali e di identificare bersagli cellulari utili per un trattamento farmacologico.

Dopo il trattamento con stimoli che mimano l'infiammazione *in vivo*, gli epitelii sono stati studiati con diverse metodiche per valutare l'espressione genica, l'attività di CFTR e di altre proteine coinvolte nel trasporto di cloruro e altri ioni e il grado di umidificazione, di viscosità e acidità della superficie epiteliale. L'ipotesi che ha guidato gli esperimenti è che l'infiammazione abbia effetti negativi sulle proprietà chimico-fisiche della superficie delle vie aeree.

I risultati ottenuti indicano che l'infiammazione sia alla base di un circolo vizioso che peggiora le conseguenze della perdita di funzione di CFTR, generando uno stato disidratato e iperviscoso nelle vie aeree delle persone con FC.



Questa situazione può essere risolta usando farmaci che agiscono su bersagli alternativi, per esempio inibendo la proteina trasportatrice SLC26A4.
Bisognerà confermare la validità di SLC26A4 come bersaglio terapeutico utile per la FC e procedere verso l'identificazione di inibitori farmacologici appropriati.

Pubblicazioni



Airway surface hyperviscosity and defective mucociliary transport by IL-17/TNF- α are corrected by β -adrenergic stimulus

JCI Insight, 2022

[About](#) [Editors](#) [Consulting Editors](#) [For authors](#) [Publication ethics](#) [Publication alerts by email](#) [Transfers](#) [Advertising](#) [Job board](#) [Contact](#)

[Physician-Scientist Development](#) [Current issue](#) [Past issues](#) [By specialty](#) [Videos](#) [Collections](#)

[Research Article](#) [Pulmonology](#) [Open Access](#) | [10.1172/jci.insight.164944](#)

[+](#) [X](#) [f](#) [in](#) [v](#) [t](#) [p](#)

Airway surface hyperviscosity and defective mucociliary transport by IL-17/TNF- α are corrected by β -adrenergic stimulus

Daniela Guidone,¹ Martina Buccirosi,¹ Paolo Scudieri,^{2,3} Michele Genovese,¹ Sergio Sarnataro,¹ Rossella De Cegli,¹ Federico Cresta,⁴ Vito Terlizzi,⁵ Gabrielle Planelles,^{6,7} Gilles Crambert,^{6,7} Isabelle Sermet,⁸ and Luis J.V. Galietta^{1,9}

Published October 11, 2022 · [More info](#)

[View PDF](#)

^ Abstract

The fluid covering the surface of airway epithelia represents a first barrier against pathogens. The chemical and physical properties of the airway surface fluid are controlled by the activity of ion channels and transporters. In cystic fibrosis (CF), loss of CFTR chloride channel function causes airway surface dehydration, bacterial infection, and inflammation. We investigated the effects of IL-17A plus TNF- α , 2 cytokines with relevant roles in CF and other chronic lung diseases. Transcriptome analysis revealed a profound change with upregulation of several genes involved in ion transport, antibacterial defense, and neutrophil recruitment. At the functional level, bronchial epithelia treated in vitro with the cytokine combination showed upregulation of ENaC channel, ATP12A proton pump, ADRB2 β -adrenergic receptor, and SLC26A4 anion exchanger. The overall result of IL-17A/TNF- α treatment was hyperviscosity of the airway surface, as demonstrated by fluorescence recovery after photobleaching (FRAP) experiments. Importantly, stimulation with a β -adrenergic agonist switched airway surface to a low-viscosity state in non-CF but not in CF epithelia. Our study suggests that CF lung disease is sustained by a vicious cycle in which epithelia cannot exit from the hyperviscous state, thus perpetuating the proinflammatory airway surface condition.

Rendiconto economico



AREA 4

Terapie dell'infiammazione polmonare

Progetto FFC #9/2022

L'effetto degli stimoli infiammatori sul trasporto degli ioni
nell'epitelio delle vie aeree in fibrosi cistica



Responsabile:
Luis J. V. Galletta
(TIGEM, Pozzuoli, NA)



Periodo:

01/09/22 - 31/08/24



Grant assegnato:

€ 130.000,0



Usato per:

- Materiale di consumo € 77.971,9
- Spese viaggio/convegni € 817,6
- Borse di studio € 49.200,1
- Spedizioni € 140,9

€ 128.130,5



Saldo (usato per altri progetti):

€ 1.869,5