



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



**Progetto FFC#19/2020**

Terapie dell'infiammazione polmonare

**Terapie per la risoluzione dell'infiammazione  
nella fibrosi cistica con Resolvina D1 e  
nanotecnologie: studi preclinici di formulazioni  
innovative**



**Chi ha condotto la ricerca:**

*Responsabile:*

**Antonio Recchiuti**

*Università G. d'Annunzio Chieti-  
Pescara, Dip. di Scienze Mediche, Orali  
e Biotecnologiche*

*Partner:*

**Alessandra Aloisi**

*CNR, Istituto per la Microelettronica e i  
Microsistemi, Lecce*



**Ricercatori coinvolti: 12**



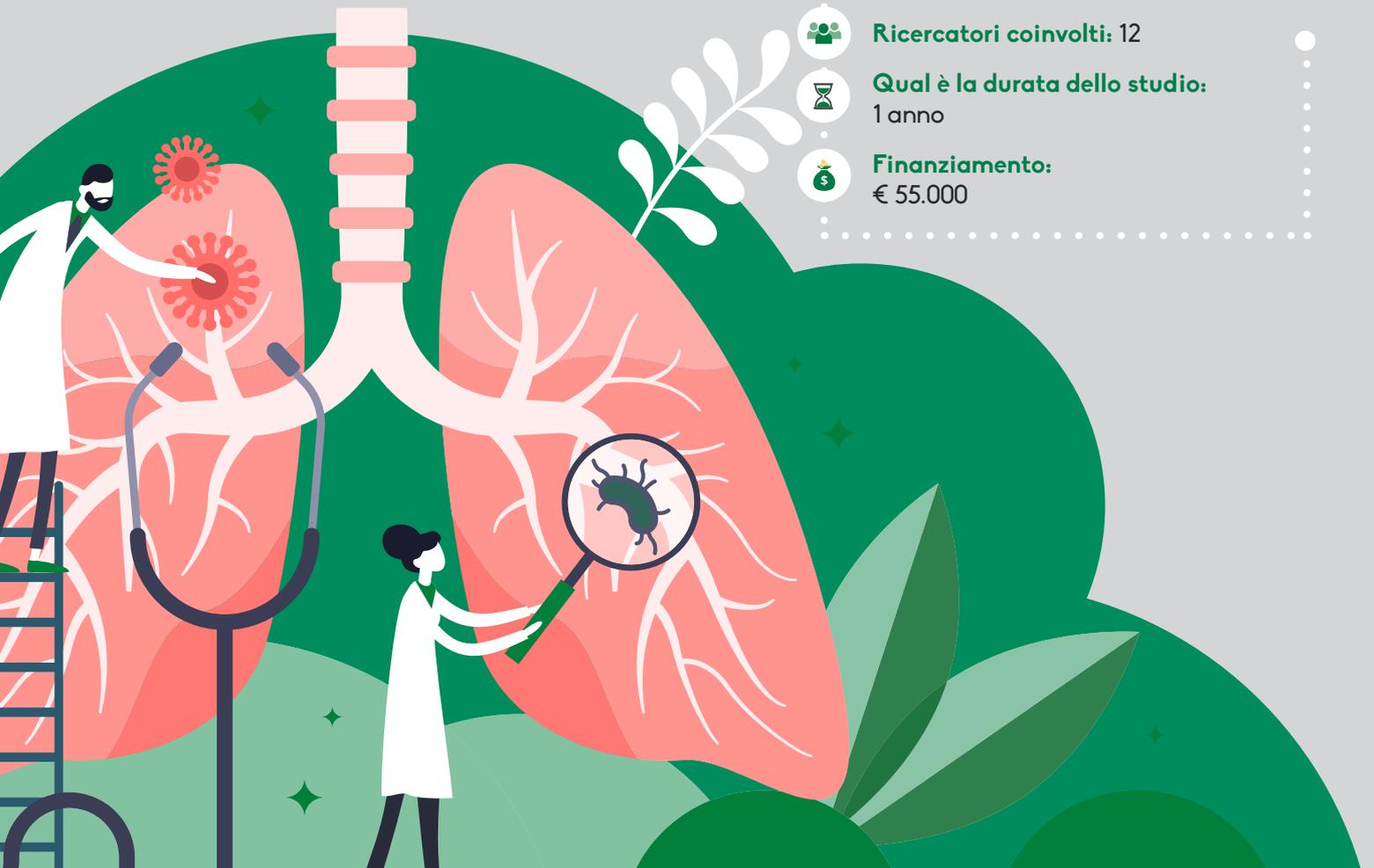
**Qual è la durata dello studio:**

1 anno



**Finanziamento:**

€ 55.000





## Perché è importante

L'infiammazione è un meccanismo di difesa dell'organismo che viene attivato dalla presenza di agenti esterni come batteri, funghi e virus e permette di riparare eventuali danni alle cellule e ai tessuti.

In un organismo sano, dopo la sua attivazione l'infiammazione si avvia verso una fase di risoluzione, cioè di ritorno alla normalità: un'infiammazione prolungata, infatti, può causare ulteriori danni. La fase di risoluzione avviene grazie a specifiche molecole tra cui le resolvine, derivati dell'acido grasso omega 3, essenziale per il corretto funzionamento dell'organismo. Nella fibrosi cistica la produzione delle resolvine è difettosa e la sua somministrazione potrebbe migliorare la regolazione dell'infiammazione e avere un potenziale terapeutico per le persone con FC.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Per veicolare le resolvine all'interno dell'organismo sono necessari sistemi di trasporto adatti alle diverse somministrazioni (orale, sublinguale, per inalazione) e capaci di mantenere l'efficacia e la stabilità delle molecole trasportate. A tal fine sono state scelte nanoparticelle a base silice o spermidina (molecola importante per la crescita cellulare).



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

È stata presa in considerazione una particolare resolvina, chiamata RvD1 (Resolvina D1). Le nanoparticelle sono state testate per la tossicità per l'organismo e l'efficacia di veicolare le resolvine.



## Che cosa hanno ottenuto

Le nanoparticelle possono essere prodotte agevolmente e non hanno mostrato effetti tossici né su cellule umane né su organi di topo dopo somministrazioni ripetute e ad alte dosi.

In topi privi della proteina CFTR sottoposti a infezione di *Pseudomonas aeruginosa*, la somministrazione di nanoparticelle contenenti RvD1 ha ridotto in maniera sostanziale il grado di infiammazione e il numero di batteri presenti nei polmoni.

In cellule di volontari con FC, le nanoparticelle con RvD1 si sono dimostrate capaci di stimolare la risposta antibatterica delle cellule immunitarie.



## Che cosa succederà ora

Verranno condotti ulteriori studi per valutare l'effetto delle nanoparticelle contenenti RvD1 sull'infiammazione indotta da eccessivo accumulo di muco.

L'uso di Resolvina D1, infatti, potrebbe avere effetti positivi nel controllare l'eccessiva risposta infiammatoria nei polmoni delle persone con fibrosi cistica.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### **Ricerca di formulazioni efficaci di un nuovo composto antinfiammatorio, la Resolvina D1, per trattare la pneumopatia della fibrosi cistica.**

La resolvina è una molecola prodotta dall'organismo coinvolta nella regolazione dell'infiammazione e nella riparazione dei tessuti danneggiati. In particolare la Resolvina D1 (RvD1) è un metabolita dell'acido docosaesaenoico (DHA), un acido grasso omega 3 prodotto spontaneamente dal corpo. La produzione di RvD1 o la sua funzionalità è difettosa nella fibrosi cistica (FC) e il gruppo di ricerca ha dimostrato in precedenti progetti (FFC#21/2014 e FFC#19/2016) che la sua somministrazione potrebbe avere un potenziale terapeutico per le persone con FC. Al fine di far progredire lo sviluppo clinico della molecola, devono essere sviluppate opportune formulazioni di RvD1 da testare con studi preclinici. In questo progetto pilota verranno preparate formulazioni innovative. La RvD1, sarà caricata all'interno di piccole particelle (chiamate nanoparticelle di silice e spermidina o SNP che è una molecola necessaria alla crescita cellulare inizialmente isolata nel liquido seminale e presente in tutti gli organismi viventi) adattabili a diverse vie di somministrazione (orale, sublinguale, per inalazione). Le SNP hanno lo scopo di migliorare la stabilità e l'efficacia di RvD1; saranno studiate in modelli di topo FC e in leucociti e cellule epiteliali ottenute da volontari con FC. Il progetto sarà svolto in collaborazione con i laboratori del centro CNR di Lecce e dell'Emory Children's Center di Atlanta (USA). La prospettiva è ottenere la formulazione più efficace per un nuovo composto con effetto antinfiammatorio e antinfettivo da portare a sperimentazione clinica.



### Risultati

#### **Esperimenti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che le nanoparticelle di silice e spermidina possono essere usate come possibili veicoli della resolvina d1 per combattere l'infiammazione in fibrosi cistica.**

La Resolvina D1 può essere efficace nel trattamento dell'infiammazione nella FC, ma necessita di essere veicolata nell'organismo. Le nanoparticelle di silice e spermidina (SNP) sono state scelte dal gruppo di ricerca come trasportatori della Resolvina D1. In questo progetto i ricercatori hanno condotto esperimenti volti a valutare la sintesi e la tossicità delle SNP. Gli esperimenti hanno dimostrato che tali nanoparticelle possono essere sintetizzate agevolmente e non hanno mostrato effetti tossici né su cellule umane né su organi di topo dopo somministrazioni ripetute e ad alte dosi.

Gli esperimenti condotti su topi privi della proteina CFTR sottoposti a infezione di *P. aeruginosa* dimostrano che la somministrazione di SNP contenenti il principio attivo RvD1 ha ridotto in maniera sostanziale il grado di infiammazione e il numero di batteri presenti nei polmoni.

Gli studi condotti su cellule di volontari con fibrosi cistica dimostrano che le SNP contenenti RvD1 sono capaci di stimolare la risposta antibatterica delle cellule immunitarie (neutrofili e macrofagi) che sono la prima via di difesa contro le infezioni.

Sono stati iniziati gli studi volti a determinare l'effetto di SNP contenenti RvD1 sull'infiammazione indotta da eccessivo accumulo di muco. Tali studi saranno completati nel secondo anno (estensione) del progetto (FFC#20/2021).

Questi risultati sono incoraggianti in quanto confermano l'intuizione dei ricercatori, sostenuta dalla Fondazione, che l'uso di resolvina D1 ha effetti importanti e benefici nel controllare l'eccessiva risposta infiammatoria nei polmoni che affligge le persone con fibrosi cistica nonostante l'uso di antibiotici e modulatori di CFTR o in coloro che hanno mutazioni che non sono trattabili dai modulatori attualmente approvati.

## Rendiconto economico



### Progetto FFC#19/2020

Terapie dell'infiammazione polmonare

## Terapie per la risoluzione dell'infiammazione nella fibrosi cistica con Resolvina D1 e nanotecnologie: studi preclinici di formulazioni innovative



*Periodo:*

01/09/2020 – 31/08/2021



*Responsabile:*

**Antonio Recchiuti**

*Università G. d'Annunzio Chieti-Pescara, Dip. di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche*



*Grant assegnato:*

**€55.000**



*Usato per:*

- Materiale di consumo €40.857
- Borse di studio €3.200
- Servizi scientifici €10.910

**€54.967**



**Saldo (usato per altri progetti)**

**€33**