

Ruolo dei recettori beta 3 adrenergici nella patogenesi della broncodisplasia polmonare

Responsabile scientifico: Prof Alessandro Pini

La broncodisplasia polmonare (BPD) è una condizione patologica cronica delle basse vie aeree ad esordio neonatale. Registra una incidenza molto alta nei paesi industrializzati e soprattutto all'interno della popolazione dei nati pretermine, vigendo una correlazione inversa tra peso, età gestazionale alla nascita e rischio di sviluppo della patologia. La BPD riveste grande rilevanza clinica non solo per l'elevato numero di diagnosi effettuate, ma soprattutto per le importanti conseguenze che tale condizione ha sulla salute del nascituro sia nel breve che nel lungo termine. Da un punto di vista istopatologico si evidenzia un arresto del processo di alveolarizzazione con semplificazione e dilatazione delle vie aeree terminali, venendosi dunque a configurare un quadro enfisematoso con ridotta superficie utile per lo scambio gassoso. Sono inoltre presenti anomalie a carico del processo angiogenetico e maturativo della vascolarizzazione polmonare. Nell'ultimo decennio sono stati fatti notevoli passi avanti nel trattamento della BPD, ma ad oggi gli strumenti che i neonatologi hanno a disposizione sono ancora ridotti e si limitano ad una "delicata" ventilazione meccanica, alla somministrazione di farmaci che favoriscono l'apertura delle vie aeree (broncodilatatori) ed eventualmente di cortisonici per combattere l'infiammazione. La ventilazione meccanica e la somministrazione di ossigeno sono infatti necessarie per la sopravvivenza dei neonati, ma aggravano sensibilmente i danni a livello polmonare. Quanto più a lungo il neonato viene sottoposto a ventilazione meccanica, tanto maggiore è la probabilità che sviluppi broncodisplasia grave. Questo poiché rimane invariato l'effetto patogeno che elevati livelli di ossigeno (anche solo conseguente al passaggio dall'ambiente ipossico uterino a quello normossico dell'ambiente esterno) determinano a carico dello sviluppo polmonare. Si rende quindi fortemente necessaria la sperimentazione preclinica per comprendere i meccanismi patogenetici alla base della BPD, al fine di individuare nuovi target farmacologici per la sua cura. In quest'ottica i recettori beta 3 adrenergici potrebbero rappresentare un ottimo candidato, in quanto sono espressi nel feto durante tutta la gravidanza, sono presenti nel polmone in vita pre e post natale e la loro espressione/attività è fortemente regolata dai livelli di ossigeno. Qualora lo studio confermasse che questi recettori rivestono un ruolo di rilievo nella patogenesi della BPD, si configurerebbe la possibilità del riposizionamento di un farmaco già approvato per uso umano con altra indicazione, con la possibilità quindi di passare direttamente agli studi clinici sull'efficacia, riducendo così tempi e costi di sperimentazione e sviluppo.

L'obiettivo del progetto è quindi comprendere il ruolo svolto dai recettori beta 3 adrenergici nell'organogenesi polmonare e di conseguenza nei meccanismi patogenetici alla base della BPD. Il progetto prevede l'uso combinato di modelli *in vitro*, *ex vitro* e *in vivo* ed un approccio multidisciplinare che si basa sull'affiancamento di competenze cliniche e di ricerca di base.
