

MALATTIE POLMONARI CRONICHE E FIBROSI CISTICA NEL BAMBINO, ADOLESCENTE ED ADULTO

COMPONENTI	LINEE DI RICERCA	Settore ERC
<p>RAIA Valeria Professore Associato MED/38 (Responsabile scientifico)</p> <p>CASALE Alida Specializzando MED/38</p> <p>IACOTUCCI Paola Specializzando MED/09</p> <p>DE GREGORIO Fabiola Specializzando MED/38</p> <p>FERRARA Nicola Prof. Ordinario MED/09</p> <p>MAGLIONE Marco Specializzando MED/38</p> <p>MIRRA Virginia Specializzando MED/38</p> <p>SANTAMARIA Francesca Ricercatore MED/38</p> <p>TERLIZZI Vito Specializzando MED/38</p> <p>TOSCO Antonella Dottorando MED/38</p>	<p>ANALISI DEI RAPPORTI TRA OBESITÀ E DISFUNZIONE RESPIRATORIA:</p> <p>Le complicazioni respiratorie sono frequenti nei pazienti obesi. L'eccesso di tessuto adiposo nel torace e nell'addome può comprimere direttamente i polmoni, impedendone l'espansione. La funzionalità polmonare è quindi ridotta e pertanto anche un semplice processo infiammatorio può determinare la comparsa di insufficienza respiratoria.</p> <p>Obiettivo della ricerca condotta in pazienti in età pediatrica con sovrappeso/obesità è:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la valutazione della funzionalità respiratoria in relazione alla durata dell'obesità (anche in adulti); • la caratterizzazione del profilo cellulare su espettorato indotto; • l'analisi del ruolo dell'atopia come fattore di rischio aggravante o scatenante l'insorgenza della disfunzione respiratoria; • la valutazione della risposta alla terapia antiinfiammatoria antiasmatica. <p>CARATTERIZZAZIONE CLINICO-STRUMENTALE DELL'ASMA SEVERO:</p> <p>L'asma è una malattia cronica comune e potenzialmente grave con impatto economico sia sui pazienti che sulla società.</p> <p>L'asma severo richiede i farmaci previsti per gli step 4 o 5 del trattamento per mantenere i sintomi sotto controllo.</p> <p>Obiettivo dello studio è fornire una dettagliata analisi delle caratteristiche dell'asma severo in accordo con le linee guida recenti ERS/ATS attraverso questionario validato, rivalutazione dei dati clinici</p>	<p>LS2_1 - Genomics, comparative genomics, functional genomics</p> <p>LS2_4 - Metabolomics</p> <p>LS3_2 - Cell biology and molecular transport mechanisms</p> <p>LS7_2 - Diagnostic tools (e.g. genetic, imaging)</p>

Dott.ssa Angela Sepe
(Specialista ambulatoriale AOU Federico II)

Dott.ssa Silvia Montella
(Specialista ambulatoriale AOU Federico II)

Dott. Vincenzo Carnovale
(Specialista ambulatoriale AOU Federico II).

riportati su cartella, spirometria, misurazione dell'ossido nitrico esalato, e determinazione degli eosinofili e dei livelli di IgE sierici in un gruppo di pazienti in età pediatrica affetti da asma severo paragonati a soggetti appaiati per sesso ed età affetti da asma non-severo persistente controllato da dosi medie di steroide inalatorio.

CARATTERIZZAZIONE DEL DANNO ANATOMICO POLMONARE MEDIANTE IMAGING (RISONANZA MAGNETICA;

TAC) NELLA MALATTIA POLMONARE CRONICA NON-FIBROSI CISTICA:

La risonanza magnetica (RM) è sempre più utilizzata nella valutazione delle malattie polmonari, ma la sua utilità è stata raramente paragonata alla tomografia computerizzata (TC), esame considerato gold standard per la diagnosi di numerose patologie polmonari croniche. In età pediatrica l'utilizzo della RM ha l'ulteriore importanza valenza di indagine non invasiva in quanto scevra di radiazioni.

Obiettivo dello studio è paragonare sensibilità, specificità, accuratezza e rapporto di verosimiglianza positivo/negativo di punteggi di severità/estensione di RM e TC del polmone in bambini/adolescenti con malattia polmonare cronica non-fibrosi cistica secondaria a discinesia ciliare primitiva, immunodeficit primitivo, o affetti da polmoniti ricorrenti.

CARATTERIZZAZIONE COMPARATIVA DEI FENOTIPI DI DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA E FIBROSI CISTICA:

La discinesia ciliare primitiva (DCP) e la fibrosi cistica (FC) sono malattie autosomiche recessive dominate da sintomi/segni respiratori, entrambe sono caratterizzate da, sebbene differenti, difetti di clearance mucociliare, infezione batterica cronica, infiammazione neutrofilica, e progressivo peggioramento funzionale. Nella DCP, la clearance mucociliare è alterata per difetto strutturale e/funzionale delle ciglia, con secrezioni relativamente normali, mentre nella FC il difetto primitivo è

nell'aumentata viscosità del muco e nella perdita del liquido di superficie delle vie aeree, con disfunzione ciliare secondaria.

Per ragioni sconosciute il fenotipo clinico DCP è molto più lieve rispetto a quello FC, con minore morbilità polmonare e maggiore aspettativa di vita.

Obiettivo dello studio è caratterizzare i fenotipi DCP ed FC attraverso la determinazione di:

- livelli di ossido nitrico nasale;
- analisi dei metaboliti presenti nel condensato dell'aria espirata;
- danno polmonare mediante imaging (risonanza magnetica) e test di funzionalità respiratoria

in due popolazioni di soggetti con DCP e FC.

IDENTIFICAZIONE DI NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE ATTRAVERSO LA MODULAZIONE DEL DIFETTO DI BASE IN FIBROSI CISTICA:

Recentemente, in Fibrosi Cistica (FC) un approccio terapeutico radicalmente diverso è emerso nel panorama delle potenziali terapie di correzione del difetto di base in FC. Questa strategia differisce dalle nuove terapie con correttori mutazioni-specifiche in quanto i) segue un percorso bottom-up, cioè parte dalla conoscenza delle alterazioni di vie di segnale intracellulare conseguenti alla difettiva funzione della CFTR; ii) ha come bersaglio diretto non la CFTR mutata, ma l'ambiente cellulare in cui questa è costretta a muoversi per raggiungere la membrana; interviene, cioè, correggendo le alterazioni della proteostasi nelle cellule FC, ripristinando in particolare il meccanismo dell'autofagia inibito in FC per effetto della proteina mutata.

Obiettivo dello studio è:

- confermare i dati preliminari ottenuti in uno studio pilota di fase II sull'efficacia di modulatori di proteostasi, quali la cisteamina, in pazienti omozigoti per F508del;
- valutare l'efficacia del trattamento in pazienti portatori di altre mutazioni di classe I,II.

NUOVI MARKERS DIAGNOSTICI PER LA VALUTAZIONE DELLA CORRELAZIONE GENOTIPO FENOTIPO DI FORME CLINICHE MENO FREQUENTI DI FIBROSI CISTICA:

In una percentuale di pazienti >5% la diagnosi di FC è spesso difficile, soprattutto in quei casi con sintomatologia clinica suggestiva, ma test del sudore borderline o anche nei limiti della norma. Malgrado la disponibilità di test genetici quali il sequenziamento del gene o test funzionali (analisi dei potenziali nasali o misura della corrente intestinale) questi non sono sempre in grado di contribuire al completamento diagnostico. Per questo, sono stati proposti markers di diagnosi alternativi che siano in grado di valutare sia l'espressione dell'mRNA che della proteina CFTR. Il brushing nasale si è rivelato un test facilmente fruibile, non invasivo, che permette di raccogliere in quantità sufficiente cellule che presentano le stesse caratteristiche biologiche delle cellule delle basse vie respiratorie .

Obiettivo dello studio è analizzare in un'ampia popolazione di forme non classiche di FC l'efficacia di tale marker in correlazione con i test diagnostici standard e con il fenotipo, e di valutare la risposta in vitro alle nuove terapie disponibili anche per questi casi.

STUDIO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE IN PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA:

Caratteristica principale degli adulti con Fibrosi Cistica (FC) è la progressione della compromissione polmonare e del circolo polmonare. L'ipertensione polmonare è causata dalla distruzione del parenchima, dei vasi bronchiali, oltre che dalla vasocostrizione secondaria a ipossiemia.

Con il peggioramento dell'ipossia si osserva la comparsa d'ipertensione polmonare (IP) fino al cuore polmonare. E' noto che la presenza di IP influenza la sopravvivenza dei pazienti. Obiettivo principale di questa ricerca è identificare precocemente gli adulti FC con IP, per indirizzarli ad un trattamento che ritardi l'evoluzione del processo ipertensivo polmonare ed il quadro clinico di cuore polmonare. Lo studio prevede una valutazione funzionale clinico-strumentale non invasiva che include l'uso di ultrasuoni e di esami funzionali respiratori. I pazienti saranno sottoposti ad esame Doppler per la stima delle pressioni polmonari con valutazione della velocità del rigurgito tricuspide (TRV). Tutti i pazienti con TRV >2.5 m/sec saranno sottoposti a cateterismo cardiaco dx a riposo e dopo esercizio.

STUDIO DEI POTENZIATORI DELLA PROTEINA CFTR IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA PORTATORI DI MUTAZIONI GATING E CON SEVERA MALATTIA POLMONARE:

La presente linea si impernia sul monitoraggio di pazienti con mutazioni gating in trattamento con Ivacaftor. Ivacaftor è un potenziatore di CFTR per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età > 6 anni con mutazioni gating (G551D, G178R, G551S, S549N, S549R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D). Circa il 4-5% dei pazienti FC hanno almeno una copia della mutazione G551D (US; UK), mentre <1% ha almeno una mutazione gating nonG551D. In Italia la prevalenza delle mutazioni gating è diversa: G551D è rara, mentre i pazienti con altre mutazioni gating rappresentano circa il 2,5-3% del totale con maggiore prevalenza nel Sud Italia. I pazienti selezionati con criteri rigorosi (almeno una mutazione gating, FEV1 <40% nei 6 mesi precedenti e/o inserimento in lista per trapianto polmonare) saranno sottoposti a follow-up mensile, con valutazione clinico-strumentale (spirometria, BMI, test del sudore, CFQ-R per la qualità della vita, six minutes walking test) e a monitoraggio a lungo termine.