

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN RNA THERAPEUTICS AND GENE THERAPY
CICLO XLI***

Tutor: Fiorentina Roviezzo

Co-tutor: Elisa Magli

TITOLO DEL PROGETTO: INQUINANTI AMBIENTALI E MALATTIE POLMONARI: IL RUOLO EPIGENETICO DEI MICRORNA NEL DANNO POLMONARE CRONICO

L'inquinamento atmosferico urbano, in particolare il particolato aerodisperso (PM), rappresenta una seria minaccia per la salute pubblica, associata all'aumento dell'incidenza e della gravità di malattie respiratorie come l'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la fibrosi polmonare idiopatica (IPF). L'esposizione cronica a inquinanti come il PM2.5, il fumo di sigaretta, i metalli pesanti e i distruttori endocrini gioca un ruolo cruciale nell'insorgenza e nella progressione di queste patologie. Sebbene le correlazioni epidemiologiche siano ben documentate, i meccanismi molecolari alla base di tali effetti restano ancora poco chiari. Prove emergenti suggeriscono che gli inquinanti ambientali possano influenzare l'espressione genica attraverso meccanismi epigenetici, in particolare tramite la modulazione dei microRNA (miRNA). I miRNA agiscono come sensori molecolari, traducendo l'esposizione agli inquinanti in alterazioni persistenti dell'espressione genica. La disregolazione di specifici miRNA contribuisce all'infiammazione cronica, al rimodellamento tissutale e allo sviluppo di patologie polmonari complesse. Questo studio si propone di collegare i dati ambientali con informazioni biologiche analizzando il particolato raccolto da diversi quartieri urbani con differenti profili di inquinamento. Verranno valutate la composizione chimica delle particelle e i loro effetti biologici sulle cellule epiteliali respiratorie, il primo punto di contatto tra l'ambiente esterno e i tessuti dell'ospite. Attraverso saggi in vitro verranno analizzate citotossicità, infiammazione e variazioni nell'espressione dei miRNA, potenziali marcatori molecolari precoci della progressione della malattia. Per stabilire un nesso causale tra esposizione al PM, disregolazione dei miRNA e malattia, i risultati verranno validati in modelli animali sperimentali di asma e fibrosi polmonare. Questi modelli aiuteranno a valutare se la modulazione dei miRNA possa mitigare gli effetti patologici indotti dal PM, aprendo la strada a nuove strategie terapeutiche mirate. In ultima analisi, questa ricerca mira a chiarire i meccanismi epigenetici attraverso cui l'inquinamento contribuisce alle malattie polmonari croniche, fornendo informazioni per lo sviluppo di interventi sanitari e politiche pubbliche più efficaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Muhammed Afthab 1, Shadi Hambo 1, Hyunji Kim 1, Ali Alhamad 1, Hani Harb. Particulate matter-induced epigenetic modifications and lung complications. *Eur Respir Rev* 2024 Nov 13;33(174):240129.
2. Sarah L O'Beirne, Sushila A Shenoy, Jacqueline Salit, Yael Strulovici-Barel, Robert J Kaner, Sudha Visvanathan, Jay S Fine, Jason G Mezey, Ronald G Crystal. Ambient Pollution-related Reprogramming of the Human Small Airway Epithelial Transcriptome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Dec 1;198(11):1413-1422.

3. Fabiana Furci, Alessandro Allegra, Alessandro Tonacci, Stefania Isola, Gianenrico Senna, Giovanni Pioggia, Sebastiano Gangemi. Air Pollution and microRNAs: The Role of Association in Airway Inflammation. *Life (Basel)*. 2023 Jun 12;13(6):1375.

FONDI

000005_PRIN_2022_ROVIEZZO

000005_PNRR_RETURN_Prof.ssa_Roviezzo

***Per il dottorato in *RNA Therapeutics and gene therapy* selezionare anche una delle seguenti aree tematiche):**

- Mechanisms of Diseases and Drug Target Identification**
- Design and Delivery of New Gene Therapy and RNA-Based Medicines**
- Validation and Safety In Preclinical and Clinical Studies**