

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO
CICLO XLI***

Tutor: Fiorentina Roviezzo

Co-tutor: Sheridan Woo

TITOLO DEL PROGETTO: IL RECETTORE DEGLI IDROCARBURI AROILICI COME TARGET TERAPEUTICO NELL'ASMA: UN NESSO MOLECOLARE TRA ESPOSIZIONE AMBIENTALE E DISREGOLAZIONE IMMUNITARIA

Descrizione del progetto:

La prevalenza globale dell'asma è in costante aumento, soprattutto nelle popolazioni esposte a elevati livelli di inquinanti ambientali. Questo fenomeno evidenzia la necessità di strategie terapeutiche innovative che vadano oltre i trattamenti convenzionali con antinfiammatori e broncodilatatori, in particolare per l'asma causata dall'inquinamento o resistente alle terapie. Un nuovo bersaglio terapeutico emergente è il recettore degli idrocarburi arilici (AhR), un fattore di trascrizione attivato da ligandi, inizialmente noto per il suo ruolo nel metabolismo degli xenobiotici. Studi recenti indicano che l'AhR ha funzioni più ampie, coinvolte nella regolazione immunitaria, nella funzione della barriera epiteliale e nella risposta allo stress ossidativo, tutte centrali nella patogenesi dell'asma. Inquinanti come gli idrocarburi policiclici aromatici (PAH) e il particolato fine (PM2.5) sono potenti ligandi dell'AhR. Una volta attivato, l'AhR entra nel nucleo e regola geni legati alla produzione di citochine (es. IL-17, IL-22), alla secrezione di mucina e al rimodellamento epiteliale. La disregolazione del segnale AhR è associata a risposte immunitarie di tipo Th17, infiammazione cronica e asma resistente ai corticosteroidi. Inoltre, l'attivazione dell'AhR può compromettere l'integrità dell'epitelio respiratorio, aumentando la vulnerabilità ad allergeni e patogeni. Questo studio mira a valutare il potenziale terapeutico della modulazione dell'AhR nell'asma, con particolare attenzione ai fenotipi aggravati dall'inquinamento. Verranno analizzati i meccanismi attraverso cui l'attivazione o l'inibizione dell'AhR influenza l'infiammazione delle vie aeree, la polarizzazione delle cellule immunitarie, l'integrità epiteliale e la risposta ai glucocorticoidi. Utilizzando modelli cellulari in vitro e modelli murini in vivo, la ricerca esplorerà anche l'uso di biomarcatori legati all'AhR per la stratificazione dei pazienti, con l'obiettivo di sviluppare terapie mirate per le forme più gravi di asma.

BIBLIOGRAFIA

- Aryl hydrocarbon receptor deficiency enhanced airway inflammation and remodeling in a murine chronic asthma model. Yu-Di Chang, Ching-Hao Li, Chi-Hao Tsai, Yu-Wen Cheng, Jaw-Jou Kang, Chen-Chen Lee. *FASEB J* 2020 Nov;34(11):15300-15313.
- Endogenous ligands of the aryl hydrocarbon receptor regulate lung dendritic cell function. Thatcher TH, Williams MA, Pollock SJ, McCarthy CE, Lacy SH, Phipps RP, Sime PJ. *Immunology*. 2016 Jan;147(1):41-54.

- The aryl hydrocarbon receptor: a rehabilitated target for therapeutic immune modulation. Polonio CM, McHale KA, Sherr DH, Rubenstein D, Quintana FJ. Nat Rev Drug Discov. 2025 Apr 17.

FONDI

000005_PRIN_2022_ROVIEZZO

000005_PNRR_RETURN_Prof.ssa_Roviezzo