

TITOLO  
PROGETTO DI  
RICERCA

*STUDIO DEL SISTEMA PURINERGICO E DELLE  
INTERAZIONI RECETTORIALI IN FIBROBLASTI CUTANEI SCLERODERMICI*

Soggetto proponente

**Prof. Franco Laghi Pasini**

### Descrizione dell'attività di ricerca

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da un'eccessiva deposizione di collagene nella cute e negli organi interni.

La stimolazione del recettore adenosinico A2A (A2Ar) favorisce la fibrosi cutanea, mentre il sistema cannabinoide modula la fibrogenesi della SSc in vitro e in modelli animali.

In molti studi sul sistema nervoso centrale è stata dimostrata un'interazione strutturale e funzionale del recettore A2Ar e del recettore dei cannabinoidi, CB1r.

Sulla base di questi dati abbiamo studiato il ruolo del sistema purinergico ed in particolare del A2Ar in fibroblasti cutanei sclerodermici ed eventuali interazioni recettoriali con i recettori dei cannabinoidi; nostri dati recenti dimostrano che anche a livello dei fibroblasti cutanei esiste un'interazione funzionale e strutturale tra il recettore A2Ar e CB1r.

Studi sul cross-talk recettoriale sono stati condotti mediante tecniche di co-immunoprecipitazione, mentre gli studi funzionali sono stati eseguiti attraverso stimolazioni con agonisti e/o antagonisti selettivi per i diversi tipi recettoriali.

I dati finora ottenuti dimostrano un ruolo attivo del recettore A2Ar nella SSc in quanto la sua espressione in fibroblasti cutanei sclerodermici risulta aumentata rispetto alle stesse cellule di soggetti sani, inoltre la stimolazione di A2Ar determina un incremento della produzione di collagene e il trans-differenziamento dei fibroblasti in miofibroblasti.

Il trattamento di A2Ar con un agonista selettivo induce la fosforilazione della MAP chinasi ERK1/2 che dunque potrebbe essere direttamente coinvolta nella patogenesi della SSc.

La stimolazione con un agonista non selettivo per i recettori dei cannabinoidi, infine, seppur non abbia una chiara azione antifibrotica di per sé, se associata ad un blocco selettivo del A2Ar determina un evidente effetto antifibrotico, questo dato conferma ulteriormente l'ipotesi che le interazioni recettoriali abbiano un ruolo cruciale nella dinamica di tale patologia.

In considerazione di quanto appena descritto è di fondamentale importanza ai fini della conoscenza della fisiopatologia della sclerosi sistemica individuare il meccanismo d'azione con cui la stimolazione del recettore adenosinico (A2Ar) determina un effetto profibrotico e quindi un incremento di collagene.

Sarebbero fondamentali pertanto studi a livello della via delle MAP chinasi per valutare il ruolo di ERK1/2 nel processo di fibrogenesi ed eventualmente anche delle altre MAP chinasi coinvolte; questo dato sarebbe importante per poter individuare un nuovo approccio terapeutico alla SSc.

Un ulteriore obiettivo dello studio sarebbe quello di trasferire il modello *in vitro* di SSc studiato finora al modello *in vivo*, valutando in topi, con fibrosi indotta da bleomicina, la regolazione e il coinvolgimento dei sistemi cannabinoide e adenosinico, dopo stimolazioni alternate e/o combinate con agonisti/antagonisti dei recettori dei cannabinoidi e di quelli purinergici.

Questo permetterebbe di valutare le possibili interazioni tra i due sistemi e/o il coinvolgimento di altre vie recettoriali eventualmente implicate nel processo di fibrogenesi.

Responsabile del progetto

Prof. Franco Laghi Pasini

Descrizione fasi del PROGETTO	Tempi di realizzazione (n. mesi)	Obiettivi delle singole fasi
Analisi delle vie intracellulari coinvolte nel processo di fibrogenesi	2	Individuare il ruolo di ERK 1/2 e di altre MAP chinasi nella progressione del danno fibrotico
Studio in vivo delle interazioni recettoriali tra il sistema purinergico e quello cannabinoide in fibroblasti sclerodermici	2	Valutare in vivo il ruolo di A2Ar e dei recettori dei cannabinoidi nella risposta fibrotica

Durata del PROGETTO

4

mesi

Il Proponente

Prof. Franco Laghi Pasini



Il Responsabile del Progetto  
per accettazione della responsabilità del progetto

Prof. Franco Laghi Pasini

