

## La terapia delle infiammazioni delle **Vie Aeree Superiori** (VAS)



“ A cura della dott.ssa  
**Luisa Maria Bellussi**,  
Docente associato del  
dipartimento di Scienze  
Mediche, Chirurgiche,  
Neuroscienze  
dell'Università di Siena e  
membro nell'Executive  
Board dell'IFOS,  
International Federation  
of  
Otorhinolaryngological  
Societies. ”

Le patologie infiammatorie/infettive del naso e dei seni paranasali (rinosinusite, rinite allergica, poliposi nasale) sono caratterizzate da una rilevante prevalenza e da sempre rappresentano un importante disagio per i pazienti oltre che un grosso onere finanziario per la società.

Antibiotici, cortisonici sistemici e topici, antiinfiammatori non steroidei, antistaminici, antileucotrieni, anticolinergici e decongestionanti nasali sono a disposizione del sanitario e del paziente per contrastare e limitare ostruzione nasale, secrezione, starnuti e prurito nasale sintomi cardine dell'alterata respirazione nasale e della fisiologica aereazione di tutte le Vie Aeree Superiori (VAS) (seni paranasali, rino-orofaringe, orecchio medio).

I farmaci sopra elencati trovano indicazione specifica a seconda della prevalenza di un sintomo o di un'accertata causa di infiammazione/infezione (antibiotici sempre e solo in caso di infezione batterica, cortisonici e decongestionanti nasali quando i sintomi prevalenti sono l'ostruzione nasale e la congestione dei seni paranasali, antistaminici e antileucotrieni in presenza di sensibilizzazione allergica, anticolinergici per contrastare l'eccessiva secrezione mucosa).

Oltre alla specifica indicazione, ogni categoria farmacologica presenta caratteristiche specifiche che non possono essere ignorate soprattutto nella prescrizione ai bambini o nei pazienti politrattati pena non solo la limitata efficacia, ma ancor più la manifestazione di effetti collaterali anche gravi.

Sappiamo prima di tutto che la somministrazione di qualsiasi farmaco per spray nasale risulterà più efficace se preceduta da una lavanda nasale con soluzione fisiologica. È noto inoltre che l'uso prolungato di decongestionanti nasali a base di vasocostrittori per spray nasale porta all'insorgenza di "rinite medicamentosa" con aggravamento del



sintomo ostruzione nasale per effetto rebound; la comunità scientifica ormai da alcune decine di anni ci mette in guardia sull'uso indiscriminato degli antibiotici per il preoccupante fenomeno delle resistenze batteriche; anche le ultime molecole cortisoniche da somministrarsi come spray nasali, pur se efficaci e sicure, non sempre rappresentano la soluzione migliore nei bambini e negli anziani.

Recentemente il bagaglio terapeutico si è arricchito di una serie di prodotti "non tradizionali" che la comunità scientifica accetta e classifica come terapie alternative/complementari (CAM: Complementary Alternative Medicine) se supportate da rigorosi studi scientifici e clinici. In quest'ottica, ricerche volte a chiarire i meccanismi patogenetici delle infiammazioni delle VAS, hanno recentemente focalizzato l'attenzione sul ruolo dell'epitelio respiratorio quale barriera contro qualsiasi tipo di insulto patogeno: le vie aeree sono infatti l'interfaccia fra l'ambiente esterno e il nostro organismo e rappresentano una barriera complessa in grado di fornire la prima linea di difesa contro virus, batteri, allergeni e inquinamento ambientale con cui veniamo in contatto ad ogni atto respiratorio.

La linea di difesa più superficiale è rappresentata dal "microbioma", cioè dalla comunità di microorganismi commensali, simbiotici e patogeni che colonizza la mucosa respiratoria.

Così come per le infezioni intestinali, l'uso di una specie batterica appartenente al microbiota umano sano usato come probiotico nasale nelle infezioni delle vie aeree superiori, può offrire grandi benefici per l'ospite, ristabilendo l'equilibrio microbico alterato dalle infezioni ricorrenti, ma anche dall'uso inappropriato ed indiscriminato degli antibiotici, riducendo il livello di potenziali patogeni.

Nella comunità microbica rinofaringea, la specie *Streptococcus salivarius* si è dimostrata idonea all'uso come probiotico orale o nasale in quanto è in grado di favorire un microbiota più equilibrato e salutare capace di contrastare i patogeni.

Uno studio pubblicato di recente dal nostro gruppo di ricerca ha valutato la sicurezza e l'efficacia di uno spray nasale a base di *Str. salivarius* 24SMBc e *Str. oralis* 89a in bambini affetti da infezioni oro-rino-faringee ricorrenti, ipertrofia adenotonsillare e disturbi respiratori del sonno. Per l'efficacia nel ridurre le infezioni ricorrenti e i sintomi correlati ai disturbi respiratori del sonno ripristinando la respirazione nasale, tale approccio terapeutico può pertanto considerarsi come trattamento preventivo/alternativo/adiuvante la terapia antibiotica nelle infezioni respiratorie ricorrenti in un'era in cui le resistenze batteriche stanno assumendo le caratteristiche di problematica emergente per i sistemi sanitari ovunque nel mondo. In bambini con ipertrofia adenotonsillare in assenza di possibilità di un intervento chirurgico precoce, tale trattamento può concorrere al miglioramento della respirazione nasale e dei disturbi respiratori del sonno.

Le cellule epiteliali sono il componente centrale della barriera mucosa: sono connesse le une alle altre da diversi tipi di giunzioni cellula-cellula così da formare una barriera meccanica impermeabile ed efficace che consente il mantenimento di un gradiente ionico per la secrezione direzionale di molte sostanze e, quando integra e non danneggiata dall'inquinamento atmosferico, dal fumo, dalle infezioni virali, ostacola la penetrazione dei patogeni.

Oltre alla barriera meccanica, le cellule dell'epitelio respiratorio concorrono alla costituzione di una barriera che potremmo definire fisico-chimica.



Nella comunità microbica rinofaringea, la specie *Streptococcus salivarius* si è dimostrata idonea all'uso come probiotico orale o nasale in quanto è in grado di favorire un microbiota più equilibrato e salutare capace di contrastare i patogeni.

Uno studio pubblicato di recente dal nostro gruppo di ricerca ha valutato la sicurezza e l'efficacia di uno spray nasale a base di *Str. salivarius* 24SMBc e *Str. oralis* 89a in bambini affetti da infezioni oro-rino-faringee ricorrenti, ipertrofia adenotonsillare e disturbi respiratori del sonno. Per l'efficacia nel ridurre le infezioni ricorrenti e i sintomi correlati ai disturbi respiratori del sonno ripristinando la respirazione nasale, tale approccio terapeutico può pertanto considerarsi come trattamento preventivo/alternativo/adiuvante la terapia antibiotica nelle infezioni respiratorie ricorrenti in un'era in cui le resistenze batteriche stanno assumendo le caratteristiche di problematica emergente per i sistemi sanitari ovunque nel mondo. In bambini con ipertrofia adenotonsillare in assenza di possibilità di un intervento chirurgico precoce, tale trattamento può concorrere al miglioramento della respirazione nasale e dei disturbi respiratori del sonno.

Le cellule epiteliali sono il componente centrale della barriera mucosa: sono connesse le une alle altre da diversi tipi di giunzioni cellula-cellula così da formare una barriera meccanica impermeabile ed efficace che consente il mantenimento di un gradiente ionico per la secrezione direzionale di molte sostanze e, quando integra e non danneggiata dall'inquinamento atmosferico, dal fumo, dalle infezioni virali, ostacola la penetrazione dei patogeni.

Oltre alla barriera meccanica, le cellule dell'epitelio respiratorio concorrono alla costituzione di una barriera che potremmo definire fisico-chimica.



Questa è rappresentata dal trasporto muco-ciliare: circa il 90% delle particelle inalate viene intrappolato e trasportato con il muco dai battiti delle ciglia presenti sulla superficie delle cellule epiteliali.

Uno studio dettagliato dei componenti del sistema muco-ciliare ha rivelato una sostanza simile al surfactante polmonare, (tensioattivo che consente agli alveoli di espandersi ad ogni atto respiratorio e non collassare facilitando in tal modo l'entrata dell'aria e l'ossigenazione nel neonato pretermine) distribuita tra gli strati sol e gel del muco secreto dalle cellule caliciformi. La composizione di tale sostanza comprende lipidi, una piccola quantità di carboidrati e proteine. Gli studi che coinvolgono la caratterizzazione strutturale e funzionale di queste proteine hanno suggerito che due di esse (e specificamente SP-A e SP-D) oltre alle proprietà tensioattive, sono potenti molecole dell'immunità innata e come tali sono coinvolte nella neutralizzazione virale, nella clearance di batteri, funghi, cellule apoptotiche e necrotiche, nella regolazione della reazione allergica e nella risoluzione dell'infiammazione.

Lo scopo di uno studio molto recente del nostro gruppo di ricerca è stato quello di indagare l'espressione della proteina SP-A nella mucosa nasale di soggetti sani e di confrontarla con quella in pazienti affetti da rinosinusite cronica: nei pazienti si assiste ad una up-regolazione dell'espressione di mRNA per la proteina SP-A in ragione della necessità di un potenziamento delle difese immunitarie.

Potenziamento che può attuarsi farmacologicamente con la somministrazione di surfactante o di una sostanza che ne stimoli la produzione come l'ambroxol usato nella sindrome da distress respiratorio del neonato.

Tale terapia è inoltre di supporto alla funzionalità della clearance muco ciliare in quanto la sostanza surfactante-simile, distribuendosi fra strato sol e gel delle secrezioni



mucose, ne facilita lo scorrimento e l'eliminazione mediante il battito ciliare.

Tale terapia è inoltre di supporto alla funzionalità della clearance muco ciliare in quanto la sostanza surfactante-simile, distribuendosi fra strato sol e gel delle secrezioni mucose, ne facilita lo scorrimento e l'eliminazione mediante il battito ciliare.

Le cellule epiteliali delle vie aeree partecipano dunque attivamente alle risposte immunitarie innate e non solo con la produzione delle proteine del surfactante.

Nostri studi recenti si sono concentrati su HMGB1 (High Mobility Group Box1) antica proteina nucleare conservata inalterata durante tutta la filogenesi (presente pertanto in tutti gli organismi e in tutte le specie dalle più semplici alle più evolute) e l'ontogenesi (presente infatti nei processi infiammatori di tutti gli apparati del nostro corpo) e appartenente alla famiglia delle DAMP (Damage Associate Molecular Pattern) molecole rilasciate dalle cellule come segnale di necrosi o insulto da parte di virus e batteri.

Quando viene rilasciata negli spazi extracellulari, HMGB1 diventa attivatore dell'immunità innata e potente fattore infiammatorio: sappiamo che l'infiammazione è di per sé un meccanismo difensivo messo in atto dal nostro organismo, che tuttavia, qualora non venga allontanata la noxa patogena, finisce per rappresentare un danno ritardando e ostacolando il processo di cicatrizzazione-rimodellamento tissutale.

Poiché HMGB1 ha dimostrato di svolgere un ruolo nella patogenesi di diversa malattie infiammatorie e autoimmuni di cuore, polmoni, cervello, fegato, reni...scopo di nostre recenti ricerche, spesso risultato di collaborazioni internazionali, è stato quello di evidenziare l'importanza di HMGB1 nella patogenesi delle malattie infiammatorie nasali e di suggerire che l'inibizione di HMGB1 potrebbe essere un bersaglio terapeutico innovativo.



Con l'immunoistochimica abbiamo analizzato se HMGB1 è aumentata nella sinusite cronica e nella poliposi nasale e se la sua espressione è associata ad un incremento tissutale degli eosinofili e delle citochine infiammatorie. La maggior espressione extracellulare di HMGB1 nei pazienti con quadri clinici e infiammatori più gravi e la presenza di comorbidità associate (rinite allergica, asma, intolleranza all'acido acetilsalicilico) riscontrate nei nostri studi, ci ha indotto a confermare il ruolo di HMGB1 nell'induzione e nel prolungamento dei processi infiammatori del naso e dei seni paranasali in particolar modo nelle forme più gravi e farmaco-resistenti di rinosinusiti croniche associate o meno a poliposi nasale.

Allo stesso tempo, i nostri studi hanno confermato l'ipotesi che l'inibizione di HMGB1 potrebbe essere un bersaglio terapeutico innovativo per i pazienti affetti da rinite allergica, rinosinusite e poliposi nasale con ostruzione nasale come sintomo principale.

L'Enoxolone è l'acido 18- $\beta$ -glicirretico, composto naturale estratto dalla radice di *Glycyrrhiza glabra*, la comune liquerizia usata dalla medicina tradizionale cinese per la sua potente attività antiinfiammatoria e immunomodulante. Il suo meccanismo d'azione si esplica proprio attraverso un'azione scavenger (letteralmente spazzino) sull'eccesso di HMGB1 rilasciata dalle cellule nel corso dell'infiammazione; l'assenza di tossicità sistemica e di effetti collaterali rendono tale composto idoneo al trattamento della rinite allergica nel bambino con efficacia paragonabile a quella dei cortisonici topici.

Nelle rinosinusiti croniche con infiammazione di tipo Th2 e abbondanza di eosinofili, l'acido 18- $\beta$ -glicirretico può essere usato quale terapia di supporto congiuntamente a trattamenti più importanti come i farmaci biologici (anticorpi monoclonali nei confronti di diverse citochine infiammatorie), ma sicuramente più impegnativi





farmacologicamente e economicamente.

Durante le ondate pandemiche da COVID-19, l'acido glicirretico si è inoltre dimostrato in grado di smorzare la tempesta infiammatoria causata dall'infezione virale; infatti 1) la proteina HMGB1 aumenta l'espressione dei recettori virali ACE2 sulle cellule respiratorie; 2) si lega al mRNA virale facilitandone la replicazione.

Da parte sua 1) l'acido 18- $\beta$ -glicirretico blocca con meccanismo recettoriale competitivo i recettori ACE2 impedendo l'entrata del virus nella cellula; 2) inibisce la replicazione virale riducendo con meccanismo scavenger l'HMGB1 extracellulare in eccesso.

Tali nuove acquisizioni consentono oggi di modulare le terapie in base alle reali necessità e alle caratteristiche cliniche del singolo paziente per arrivare alla realizzazione della medicina personalizzata il cui obiettivo è la cura del paziente prima ancora che la risoluzione della malattia.

## **Bibliografia**

Bellussi L.M., Villa M.P., Degiorgi G., Passali F.M., Evangelisti M., et al.: Preventive nasal bacteriotherapy for the treatment of upper respiratory tract infections and sleep disordered breathing in children Int J PORL 110: 43-47, 2018.

Bellussi L.M., Passali D., Vesperini E., Cocca S., Passali G.C., et al.: Multicentric study on the efficacy and tolerability of Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a in respiratory tract infections. Romanian Journal of Rhinology 8: (29), 33-37, 2018.

Passali D., Astore S., Boccuzzi S, Loglisci M., Cannatelli A., Passali G.C., Bellussi L.: Values of SP-A protein in the nasal mucosa HNO 2016 · 64:671-675

Gonzalez Garay A.G., Reveiz L., Velasco Hidalgo L, Solis Galicia C.: Ambroxol for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory distress syndrome Cochrane Database Syst Rev 31: (10), 2014.

Chen D., Mao M., Bellussi L.M., Passali D., Chen L: Increase of high mobility group box chromosomal protein 1 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps Int Forum Allergy & Rhinology 4: (6), 453-462, 2014.

Bellussi L.M., Iosif C., Sarafoleanu C., Jianu E., Duda R., Panaitescu E., Passali F.M., Passali D.: Are HMGB1 Protein expression and secretion markers of upper airways inflammatory diseases? Biol Regul Homeost Agents. 27: (3), 791-804, 2013

Ciprandi G, Bellussi LM, Damiani V, Passali D.: HMGB1-antagonism exerted by glycyrrhizin could be fruitful against COVID-19. Acta Biomed. 1: 92 (S6) 202.