

Illustrate da scienziati e clinici, in una conferenza a Bologna, le insospettabili proprietà della Nimesulide, un medicinale in uso da tempo

Un farmaco che dà speranza agli asmatici

Quando aspirina e cortisone diventano nemici

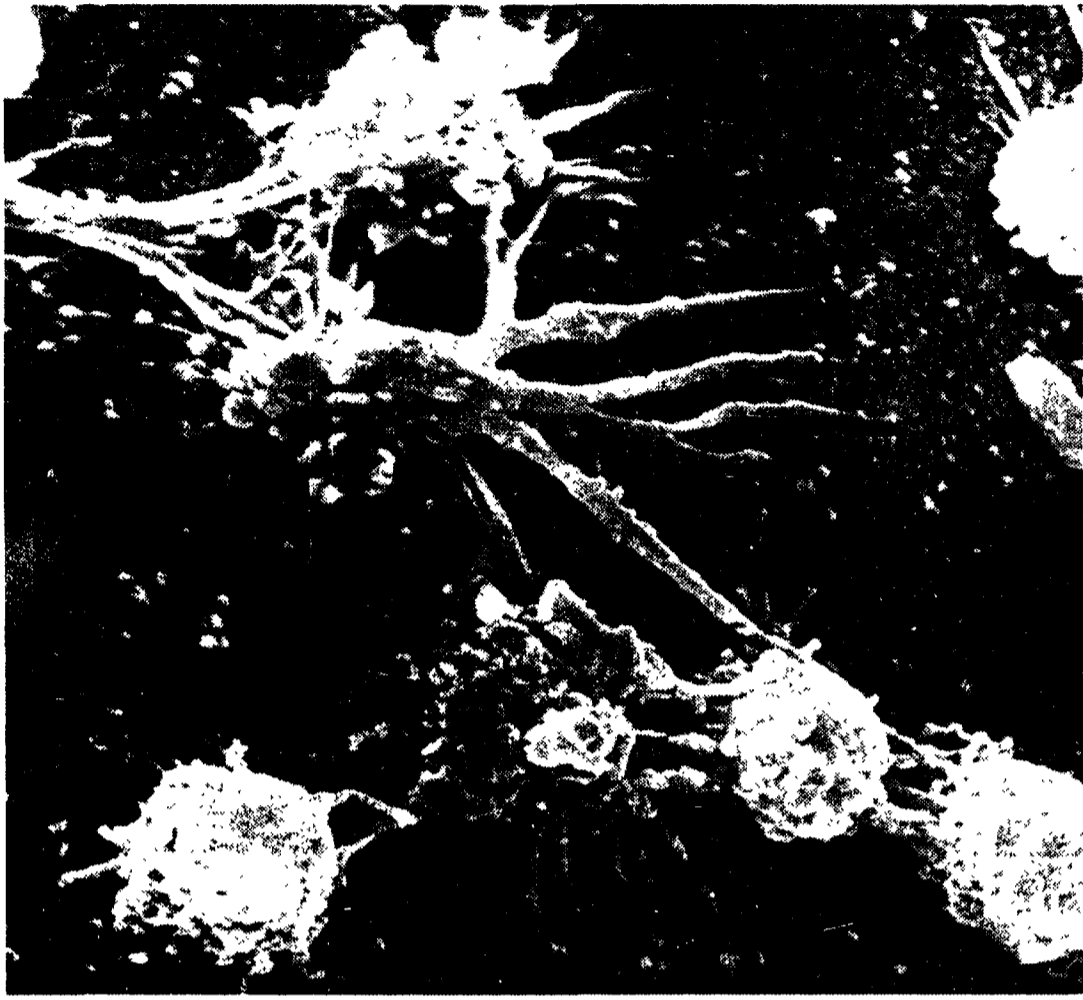
LUIGI ALLEGRA (*)

Da qualche tempo una particolare attenzione è rivolta ai fenomeni infiammatori a livello della parete bronchiale. Questi, fino a qualche tempo fa, erano considerati tipici della bronchite acuta e cronica; oggi ricevono molta considerazione anche nell'asma, in quanto anello di congiunzione tra l'attacco asmatico e la cronicizzazione della malattia. La logica conseguenza di questa forte presenza dell'infiammazione nella genesi delle più diffuse affezioni ostruttive dei bronchi dovrebbe consistere in un impiego massivo e risolutivo di farmaci antinfiammatori, sia nell'asma che nella bronchite. E, notoriamente, il farmaco dotato delle più robuste proprietà antinfiammatorie è il cortisone.

Terminare effetti indesiderati come quelli attribuiti ai cortisonici, sono perfettamente tollerati anche da parte dei pazienti che sviluppano un'asma da aspirina e derivati. Sono quindi antinfiammatori, adoperati finora soprattutto nelle bronchiti acute, dei quali è auspicabile un più approfondito studio sulle caratteristiche d'impiego nell'asma e nella bronchite cronica. Per giocare il ruolo di antinfiammatori nelle vie aeree, una esigenza di «maco ideale» sempre più avvertita alla luce della posizione centrale che l'infiammazione ha nelle più diffuse malattie respiratorie, bisogna quindi salire lungo una scala che, partendo dal primo scalino (molecole assolutamente inadatte al ruolo), sale al secondo scalino (molecole che sarebbero adatte ma sono rischiose) e giunge al terzo (molecole, qualcuna già disponibile, adatte e non rischiose).

L'ideale sarebbe quello di poter disporre di un quarto scalino, quello delle molecole selettive, attive cioè solo o prevalentemente nell'infiammazione delle vie aeree e destituite di ogni effetto secondario, ma, anche se ciò è stato postulato per qualche farmaco, si tratta di sostanze relativamente poco efficaci o non efficaci in tutte le infiammazioni bronchiali. Una speranza, comunque, per un prossimo futuro.

(*) Direttore Istituto malattie respiratorie Università degli Studi, Milano



Nelle foto: qui sopra fotografia al microscopio elettronico di linfociti neutrofili. In corso di infezioni, queste cellule migrano dal sangue nel parenchima polmonare generando una idonea risposta infiammatoria. Quando questa risposta si esplicita in maniera eccessiva, si rende responsabile di fenomeni patologici che contribuiscono a generare molte malattie polmonari; sotto, aspetto tridimensionale dell'albero bronchiale

La protezione dei tessuti nella lotta anti virus

MAURIZIO BEVILACQUA (*)

La difesa nei confronti delle infezioni virali, tipicamente delle infezioni da virus influenzali, è concentrata su due tipi di meccanismi: la cosiddetta immunità o difesa legata alla presenza nel sangue di anticorpi (immunità anticorpale) e quella non dipendente da anticorpi (immunità naturale). Nel primo caso la difesa è centrata sulla produzione da parte di quelle cellule (i B-linfociti) di anticorpi (immunoglobuline) che reagiscono contro un virus ben determinato, attivando la distruzione specifica di questo virus.

È chiaro che i virus tentano di sopravvivere a questo tipo di aggressione variando continuamente le loro caratteristiche in modo da non essere riconosciuti dagli anticorpi (necessità quindi di continue vaccinazioni con i vari ceppi di virus mutati). Tuttavia l'organismo umano è in grado di difendersi dai virus anche in maniera non specifica cioè non dipendendo da anticorpi: alcune cellule infanti (macrofagi e leucociti neutrofili) si attivano nei confronti delle infezioni virali di qualsiasi tipo ed iniziano la produzione di una vasta serie di sostanze ad attività antivirale, anti-batterica e disinfettante.

La reazione che si induce è sicuramente sproporzionata e può avere conseguenze anche negative tipicamente a livello dell'apparato respiratorio dell'individuo dove si svolge questo scontro tra virus e leucociti neutrofili. In altri termini lo scatenamento dell'immunità naturale è necessario per attivare meccanismi di difesa nei confronti di altri patogeni (batteri e funghi) che potrebbero sfruttare l'indebolimento delle difese dell'ospite indotte dal virus influenzale: tuttavia in un individuo quale l'uomo occidentale che vive in buone condizioni igieniche e nutrizionali lo scatenamento di tutti gli aspetti dell'immunità naturale ha conseguenze anche negative per la funzionalità dell'ospite.

Infatti il virus influenzale arrivato nella trachea o nei bronchi viene riconosciuto come elemento «estraneo» dai leucociti neutrofili, che lo aggrediscono nel tentativo di mangiarlo (fagocitosi) e a tal fine iniziano la produzione di alcuni derivati dell'ossigeno (anione superossido, acqua ossigenata e acido ipocloroso) con funzione di ossidazione del virus e liberano enzimi proteolitici, sostanze che sono in grado di smontare la struttura proteica del virus. Queste sostanze tuttavia non rimangono all'interno del leucocita neutrofilo ma in parte diffondono all'esterno liberamente nella trachea e nei bronchi. I derivati dell'ossigeno (radicali liberi, acqua ossigenata e acido ipocloroso) «ossidano» anche le strutture

dell'ospite e tipicamente a livello tracheale e bronchiale inducono un aumento della viscosità del muco. Sappiamo tutti come l'esordio di un'infezione virale delle vie aeree sia caratterizzato dalla comparsa di una tosse secca ed insistente finalizzata all'espulsione di questo «catarro» secco e vischioso.

Nella trachea e nei bronchi è inoltre presente un enzima prodotto dall'organismo (elastasi) la cui funzione è di distruggere i tessuti danneggiati nel contesto del continuo ricambio delle strutture mucociliari dell'organismo. Questo enzima è potentissimo e quindi viene continuamente «frenato» da una sostanza, l'alfa 1-antitripsina. I derivati dell'ossigeno che scappano dai leucociti neutrofili, il fumo di sigaretta, alcuni inquinanti ambientali, sono tutte sostanze in grado di ossidare l'alfa 1-antitripsina e, quindi, di lasciare libera l'elastasi nella sua azione di demolizione del tessuto polmonare, azione che in questi contesti (fumo di sigaretta, virus, inquinamento atmosferico) si sviluppa nei confronti del polmone sano, non nei confronti del tessuto polmonare «invecchiato» e quindi da eliminare.

Ecco perché l'attivazione dell'elastasi da parte del fumo di sigaretta o da parte degli ossidanti liberati nel corso di una «banale» infezione virale delle vie aeree può indurre un danno anatomico delle vie aeree e in un tipico processo di «ciclo circuito» può scatenare la riaccensione dell'asma bronchiale. In questo contesto la possibilità di regolare selettivamente alcuni elementi dell'infiammazione a livello tracheo-bronchiale senza ostacolare le principali funzioni dell'immunità naturale (aggressione nei confronti del virus) può essere di notevole importanza nel terreno di battaglia, cioè del tessuto polmonare.

Il corso dello studio del meccanismo d'azione dei farmaci anti-infiammatori si è osservato che alcune sostanze (nimesulide) sono in grado di inibire la produzione all'esterno del leucocita neutrofilo di anioni superossido e di acqua ossigenata e di frenare l'elastasi, inibendo dunque l'azione dell'alfa 1-antitripsina dalla azione degli ossidanti e quindi concorre al meccanismo di freno dell'elastasi. Per contro nimesulide non ostacola le proprietà anti-batteriche e antivirali dei leucociti neutrofili, proprietà che si riassumono nella loro capacità di riconoscere l'agente estraneo, di fuoriuscire dal sangue e di entrare nei tessuti infettati («extravasazione»), di muoversi contro il virus ricercando le cellule (chemiotassi e chemiocinesi) e di mangiarlo (fagocitosi).

È chiaro quindi che l'utilizzo di nimesulide nel contesto di una infezione virale delle vie aeree può proteggere i tessuti tracheo-bronchiali dai danni derivanti dall'eccessiva liberazione di ossidanti e di enzimi proteolitici nel corso della battaglia tra leucociti neutrofili e virus. La protezione dei tessuti potrebbe prevenire in alcuni casi la ricorrenza dell'asma bronchiale. È importante ricordare che con la nimesulide si avviene senza alcun ostacolo dei meccanismi di difesa (immunità naturale).

(*) Servizio di endocrinologia ospedale Luigi Sacco - Milano

Un successo della ricerca italiana che apre nuove prospettive anche nella reumatologia e nell'oncologia

Stop all'infiammazione senza creare danni collaterali

BOLIGNA. Al primo starnuto, o colpo di tosse, o timida lineetta di febbre, di corsa dal medico. A sperare nel farmaco «miracoloso» che ci liberi, per carità subito-subito, dal fastidioso disturbo. Moderni sì, ma pur sempre vittime di radicati tabù. Uno di questi, appunto, nella cultura occidentale, si chiama malattia. Ed è appena più sopportabile di quello della morte. Eppure non tutti san- zione acuta ad una battaglia che si svolge non in aperta campagna ma in piena città - dice il professor Franco Dallegri, della clinica medica I dell'Università di Genova. Nel distruggere l'aggressore i difensori comprometteranno anche i palazzi, le strade, le piazze. Il grande problema è controllare il danno provocato al tessuto. L'infiammazione è un processo necessario per eliminare gli agenti nocivi che colpiscono l'organismo: sopprimere indiscriminatamente queste risposte è un approccio pericoloso. Buon farmaco, allora, è quello che non interferisce sulla capacità di risposta immunitaria e neppure inibisce del tutto l'infiammazione. Le cellule devono essere sempre in grado di uccidere i microrganismi mentre è preferibile non agire sul sofisticato e ancor poco conosciuto processo di riparazio-

zione acuta ad una battaglia che si svolge non in aperta campagna ma in piena città - dice il professor Franco Dallegri, della clinica medica I dell'Università di Genova. Nel distruggere l'aggressore i difensori comprometteranno anche i palazzi, le strade, le piazze. Il grande problema è controllare il danno provocato al tessuto. L'infiammazione è un processo necessario per eliminare gli agenti nocivi che colpiscono l'organismo: sopprimere indiscriminatamente queste risposte è un approccio pericoloso. Buon farmaco, allora, è quello che non interferisce sulla capacità di risposta immunitaria e neppure inibisce del tutto l'infiammazione. Le cellule devono essere sempre in grado di uccidere i microrganismi mentre è preferibile non agire sul sofisticato e ancor poco conosciuto processo di riparazio-

SERGIO VENTURA

zione acuta ad una battaglia che si svolge non in aperta campagna ma in piena città - dice il professor Franco Dallegri, della clinica medica I dell'Università di Genova. Nel distruggere l'aggressore i difensori comprometteranno anche i palazzi, le strade, le piazze. Il grande problema è controllare il danno provocato al tessuto. L'infiammazione è un processo necessario per eliminare gli agenti nocivi che colpiscono l'organismo: sopprimere indiscriminatamente queste risposte è un approccio pericoloso. Buon farmaco, allora, è quello che non interferisce sulla capacità di risposta immunitaria e neppure inibisce del tutto l'infiammazione. Le cellule devono essere sempre in grado di uccidere i microrganismi mentre è preferibile non agire sul sofisticato e ancor poco conosciuto processo di riparazio-



Scienziati di importanti Università (Pozzi, Di Perri, Dallegri in primo luogo) e del Centro ricerca LPB, che fa capo alla multinazionale Sandoz, hanno messo sotto la lente dei loro studi in particolare il meccanismo d'azione e le proprietà farmacologiche di una molecola, la Nimesulide, che ha dimostrato una spiccata tollerabilità, e proprio per questo è da tempo largamente impiegata in terapia.

conferenza nazionale, coordinata da Bologna, sul tema «Dalla farmacologia clinica alla terapia Nuove acquisizioni della ricerca italiana in tema di farmaci anti-infiammatori». Collegati in multivision con Palermo, Roma, Catanzaro, Ancona, Milano, Torino, i ricercatori hanno risposto alle domande di colleghi e medici, e illustrato le insospettabili proprietà del farmaco. Un farmaco prezioso specialmente per quelle migliaia di persone (il 30% di chi soffre di broncospasmo) che non tollerano i cosiddetti «Fans» non steroidei, (cioè non cortisonici), aspirina in testa, responsabili dell'asma. Si è scoperto infatti che la Nimesulide, pur mantenendo inalterata la propria capacità d'azione, non altera le difese dell'organismo, come spesso avviene con altri farmaci specialmente se assunti per lunghi periodi. Una peculiarità assoluta.

L'effetto di Nimesulide sulle infezioni broncopolmonari: aprire dunque la possibilità di eliminare i danni provocati dalla infiammazione e di migliorare la funzionalità respiratoria dei soggetti asmatici. Ma nuove prospettive sbocciano anche altrove, dalla reumatologia all'oncologia, anche in virtù delle proprietà antipireti-

che (sfebbranti) del farmaco. Nelle artrosi dolorose croniche l'azione protettiva contro i processi ossidativi potrà consentire di contenere i fenomeni degenerativi della cartilagine. Il professor Tullio Di Perri però frena prematuramente l'entusiasmo: «Occorrono ancora conferme d'ordine clinico. La nostra esperienza è notevolmente positiva per quanto concerne la riduzione del dolore, mentre si è notato che il miglioramento articolare risulta ancora abbastanza lento».

Le broncopatie croniche ostruttive su base infiammatoria costituiscono un problema sanitario di rilevante portata sociale. Anche le broncopatie iperattive come l'asma, caratterizzate da un'ostruzione acuta o cronica delle vie respiratorie, possono evolvere verso quadri infiammatori più complessi. Nell'evoluzione dell'infiammazione bronchiale verso la cronicità gioca un ruolo particolarmente importante l'attivazione di diverse cellule del sistema immunitario, le cellule infiammatorie, che sono in grado di sintetizzare molecole, definite «mediatori chimici», dotate di marcati effetti proinfiammatori. Si ritiene attualmente che le cellule infiammatorie residenti nel tessuto connettivo dell'apparato respiratorio (macrofagi e mastociti broncoalveolari) svolgono un ruolo preminente nelle infiamma-

Come combattere le broncopatie croniche

CLAUDIO MARONE (*)

zioni bronchiali acute e croniche. Un tipico esempio è costituito dai mastociti presenti nel lume dei bronchi: nei pazienti allergici queste cellule sono direttamente attivate dal contatto con allergeni inalati, da sostanze chimiche irritanti (toluene disocianato) e da stimoli fisici (nebbia, ecc.). I mastociti, una volta attivati, secernono nei tessuti circostanti e nel circolo ematico potenti mediatori chimici (istamina, prostaglandine, leucotrieni, ecc.) responsabili in ultima analisi delle manifestazioni cliniche dell'asma bronchiale.

Il sangue periferico (neutrofili, eosinofili, basofili e linfociti) nel tessuto connettivo polmonare. Analoghi rilievi sono stati documentati mediante l'avvicinamento delle pareti bronchiali eseguite in corso di broncoscopia in pazienti con asma cronico anche di lieve gravità. È stato inoltre dimostrato che leucociti come i neutrofili, gli eosinofili ed i basofili, che in condizioni normali circolano nel sangue periferico, nel corso di processi flogistici innescati da cause diverse possono migrare nei tessuti, attratti da mediatori verosimilmente prodotti dai mastociti, dai macrofagi e da altre cellule tessutali (fibroblasti, cellule endoteliali) o circolanti (linfociti).

Alta luce di queste osservazioni, appare giustificato il ricorso a terapie farmacologiche atte a prevenire l'attivazione delle cellule infiammatorie tessutali o circolanti. È necessario, infatti, impedire la sintesi e la secrezione di mediatori che direttamente ed indirettamente determinano l'evoluzione delle broncopatie infiammatorie acute verso la cronicità. Tra i farmaci a tale scopo più utilizzati nella pratica clinica, gli ormoni corticosteroidi ad attività antinfiammatoria (idrocortisone, prednisolone, beclometasone, ecc.) si distinguono per l'elevata efficacia nell'inibire la sintesi di mediatori dai leucociti circolanti ed in partico-

patie ostruttive, ed in particolare di quelli con asma bronchiale. Un cenno a parte merita la Nimesulide, un farmaco che per le sue proprietà farmacologiche si configura come il capostipite di una nuova famiglia di farmaci antinfiammatori. Per molti versi la nimesulide si comporta in maniera analoga ad altri Fans, inibendo la sintesi di prostaglandine e l'attivazione dei neutrofili. Tuttavia, in diversi studi clinici è stato dimostrato che la nimesulide non determina l'insorgenza di gravi reazioni broncopastiche, verosimilmente da ascrivere all'induzione della secrezione di istamina e di leucotrieni dai mastociti e dai basofili. Risulta pertanto evidente l'enorme complessità del trattamento antinfiammatorio dei pazienti con bronco-

in grado di potenziare la secrezione di istamina e leucotrieni delle cellule infiammatorie. In uno studio sperimentale condotto presso la Cattedra di Immunologia Clinica e Allergologia dell'Università di Napoli Federico II abbiamo verificato questa ipotesi valutando l'effetto della nimesulide sulla secrezione di mediatori proinfiammatori dai basofili e dai mastociti umani. È stato così possibile dimostrare che la nimesulide, a differenza di tutti gli altri Fans finora studiati, non potenzia, bensì inibisce la secrezione di istamina e di leucotrieni sia dai mastociti che dai basofili umani.

L'osservazione che un antinfiammatorio non steroideo sia in grado di inibire la secrezione di potenti mediatori come l'istamina ed i leucotrieni da cellule infiammatorie residenti (mastociti) o circolanti (basofili) apre nuove prospettive nella terapia antinfiammatoria dei pazienti broncopatici. Infatti, la nimesulide non solo non provoca le reazioni broncopastiche da intolleranza indotte dall'assunzione di altri Fans, ma induce la secrezione di mediatori chimici dalle cellule infiammatorie presenti a livello del polmone umano. Considerando l'esteso spettro di azione, ed insieme la ridotta tossicità collaterale di questo nuovo Fans, appare giustificato l'impiego della nimesulide nella prevenzione della evoluzione dei processi infiammatori nei pazienti con broncopatie croniche ostruttive con asma bronchiale.

(*) Direttore della cattedra di immunologia (clinica e allergologia) della Facoltà di medicina e chirurgia di Napoli