

USO DEI TIOLI E IMPLICAZIONI PER L'IMPIEGO DI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN PRESENZA DI STRESS OSSIDATIVO NELLA BPCO

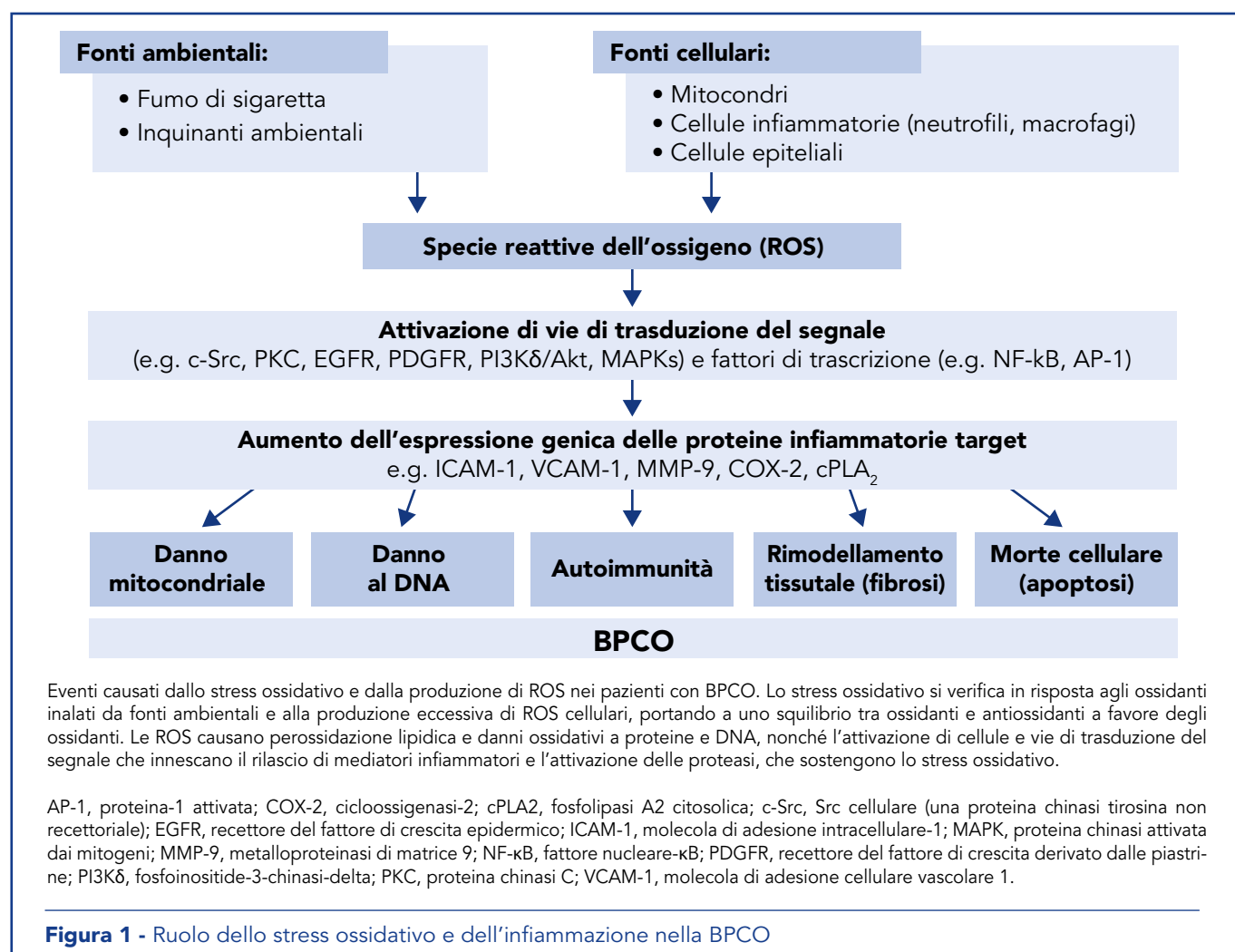
a cura della Redazione

Commento a: Cazzola M, Page CP, Wedzicha JA, Celli BR, Anzueto A, Matera MG. Use of thiols and implications for the use of inhaled corticosteroids in the presence of oxidative stress in COPD. *Respir Res.* 2023 Jul 31;24(1):194.

INFIAMMAZIONE E STRESS OSSIDATIVO

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata dalla presenza di infiammazione cronica e stress ossidativo a livello delle vie aeree, con una risposta infiammatoria anomala ai contaminanti ambientali, che induce ad un'irreversibile ostruzione del flusso d'aria e a episodi di riacutizzazioni, spesso associati ad un infiltrato eosinofilo o neutrofilo nei polmoni (1). Lo scopo della review di Cazzola e colleghi è quello di esaminare il ruolo dello stress ossidativo e dell'infiammazione nei pazienti con BPCO e valutare il

potenziale beneficio di mucolitici/antiossidanti e corticosteroidi, sia da soli che in combinazione, nel trattamento della malattia. La presenza di infiammazione nei polmoni dei pazienti con BPCO è strettamente associata allo stress ossidativo, dovuto ad un'incrementata produzione di ossidanti, come le specie reattive dell'ossigeno (ROS), a discapito delle difese antiossidanti (2). Lo stress ossidativo è significativamente elevato nei pazienti con BPCO, specialmente durante le riacutizzazioni, e contribuisce alla patogenesi della malattia (3) (Figura 1).



Tuttavia, esistono sofisticati meccanismi enzimatici adattativi, tra cui superossido dismutasi (SOD), catalasi e glutatione perossidasi (GPX), e sistemi di difesa antiossidante non enzimatici, come il glutatione ridotto (GSH) e le vitamine A, C ed E, che metabolizzano i ROS per mantenere l'omeostasi e proteggere le cellule. In particolare, il GSH è fondamentale per la difesa cellulare contro lo stress ossidativo e per l'equilibrio redox, regolando le proteine tioliche e operando come substrato riducente per altri antiossidanti, come GPX e vitamina C (4). Nella BPCO, si riscontra la carenza di GSH e del suo precursore, la cisteina. In aggiunta, livelli ridotti di GSH aumentano la suscettibilità cellulare allo stress ossidativo, contribuendo alla liberazione di citochine pro-infiammatorie e alla formazione di ROS (5). Per raggiungere livelli terapeutici, è necessario somministrare dosi elevate di GSH a causa della sua breve emivita e della sua incapacità di attraversare le membrane cellulari, rendendo l'uso di molecole pro-GSH un'opzione per superare queste limitazioni (6).

CORTICOSTEROIDI PER VIA INALATORIA E STRESS OSSIDATIVO

La soppressione dell'infiammazione è un obiettivo terapeutico importante nella BPCO, con i corticosteroidi inalatori (ICS) che rappresentano la principale classe di farmaci antinfiammatori utilizzati. Sebbene le attuali raccomandazioni ne suggeriscono l'uso nei pazienti con BPCO grave e ad alto rischio di riacutizzazioni (7), l'eterogeneità dei pazienti con BPCO richiede approcci terapeutici differenziati. Gli ICS, in passato ritenuti più efficaci nei pazienti con frequenti riacutizzazioni o con sovrapposizione tra BPCO e asma, ora vengono usati in combinazione con un beta agonista a lunga durata d'azione (LABA) e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) in pazienti con un livello di eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μl (7). Il rapporto GOLD suggerisce anche l'aggiunta di ICS, in caso di riacutizzazione nonostante la terapia con LABA + LAMA, quando il conteggio eosinofili è > 100 cellule/ μl (7). La terapia con ICS, quindi, offre benefici clinicamente rilevanti nei pazienti con marcata eosinofilia o ad alto rischio di riacutizzazione. Nella BPCO, tuttavia, il percorso infiammatorio neutrofilo mostra una scarsa risposta ai corticosteroidi, che prolungano la sopravvivenza dei neutrofili inibendo la loro apoptosi, senza ridurre la neutrofilia del muco anche con dosi elevate di corticosteroidi orali o inalatori (8). Lo stress ossidativo potrebbe ridurre la sensibilità ai corticosteroidi nella BPCO, con meccanismi che coinvolgono la fosforilazione del recettore dei glucocorticoidi (GR) e l'inattivazione dell'istone deacetilasi-2 (HDAC-2). La scarsa risposta alla terapia con ICS nella BPCO è associata a una ridotta espressione del GR sui neutrofili delle

vie aeree. L'ossidazione della cisteina compromette l'espressione nucleare e l'attività del GR, riducendo la reattività ai corticosteroidi (9).

TIOLI E STRESS OSSIDATIVO

I farmaci contenenti il gruppo tiolico (-SH) o metabolizzati in specie contenenti tioli, come l'erdosteina, la N-acetil-L-cisteina (NAC) e la S-carbossimetilcisteina (S-CMC), riducono lo stress ossidativo con effetti antiossidanti diretti e indiretti mediante il ripristino dei livelli di GSH intracellulari (4). In particolare, l'erdosteina è un profarmaco che viene convertito nel suo metabolita attivo Metabolita 1 (Met 1), che esercita un effetto antiossidante su neutrofili ed eosinofili grazie al suo gruppo tiolico (10). Studi *in vivo* supportano l'efficacia protettiva dell'erdosteina contro lesioni polmonari indotte dallo stress ossidativo (11). L'erdosteina non solo impedisce l'accumulo di ROS quando la loro produzione è accelerata, ma potenzia anche i meccanismi di protezione cellulare antiossidanti. Inoltre, è efficace nella prevenzione dello stress ossidativo indotto dal perossido di idrogeno e dei danni al DNA nelle cellule epiteliali polmonari attraverso l'attività di *scavenger* dei ROS intracellulari, come supportato da studi condotti su pazienti con BPCO (12,13). Anche la NAC è in grado di catturare gli ossidanti direttamente attraverso il suo gruppo tiolico e di agire come fonte di cisteina per la biosintesi di GSH, influenzando lo stress ossidativo in maniera indiretta (14). La S-CMC invece è un composto antiossidante che agisce come *scavenger* diretto dei ROS e prevenendo l'efflusso di GSH dalle cellule. Tuttavia, vi è una limitata evidenza dei suoi effetti antiossidanti nei pazienti con BPCO (15). Diversi studi hanno confrontato l'attività antiossidante di questi agenti tiolici, dimostrando una maggiore efficacia dell'erdosteina nell'inibire la produzione di ROS rispetto a NAC e S-CMC e sembra migliorare i livelli di GSH nei pazienti con bronchite cronica. Inoltre, da uno studio clinico è emerso che solo l'erdosteina ha ridotto i livelli di 8-isoprostano nei pazienti con BPCO lieve-moderata (16).

CONFRONTO DEGLI EFFETTI ANTIOSSIDANTI TRA CORTICOSTEROIDI E TIOLI

Pochi studi sperimentali o trial clinici condotti su pazienti con BPCO hanno confrontato direttamente gli effetti dei corticosteroidi rispetto agli agenti tiolici sullo stress ossidativo. Ad esempio, in uno studio *in vitro* su cellule epiteliali bronchiali esposte ad estratti di fumo di sigaretta, la S-CMC, ma non il propionato di fluticasone, ha ridotto la produzione di ROS e aumentato il GSH (16). Al contrario, in uno studio *ex vivo* il desametasone ha ridotto significativamente i ROS nel BAL, a differenza della NAC che non ha mostrato lo stesso effetto (17). In un altro model-



lo *in vivo*, entrambi i farmaci hanno ridotto i livelli di malondialdeide (MDA) e ROS nel tessuto polmonare, ma solo il desametasone ha ridotto significativamente i neutrofili nel BAL (18). Inoltre, il trattamento con corticosteroidi orali nei pazienti con BPCO ha determinato una diminuzione dei livelli plasmatici di MDA, mentre il trattamento con NAC non ha mostrato un effetto significativo sullo stato ossidante/antiossidante (18). Le differenze osservate nei risultati potrebbero essere attribuite alle variazioni nei modelli sperimentali utilizzati, alla diversa durata e modalità di somministrazione dei farmaci, nonché alle differenti vie di esposizione agli agenti ossidanti nei vari studi.

COMBINAZIONE DEGLI EFFETTI ANTIOSSIDANTI DI CORTICOSTEROIDI E TIOLI

I diversi meccanismi antiossidanti attivati dai corticosteroidi e dai tioli suggeriscono che una combinazione di queste due classi di farmaci potrebbe essere utile nel contrastare lo stress ossidativo. Infatti, un effetto antiossidante sinergico è stato osservato quando budesonide ed erdoiteina sono stati somministrati insieme a neutrofili umani stimolati in fase di esplosione respiratoria, cioè il processo che alcune cellule attuano per produrre e liberare ROS (19). Inoltre, uno studio clinico su una piccola coorte di pazienti con BPCO ha confrontato gli effetti sullo stress ossidativo del trattamento di 6 mesi con NAC ad alta dose (1.200 mg/die) da solo o in combinazione con un ICS, dimostrando che la combinazione dei due farmaci ha ridotto il carico ossidante nelle vie aeree (20). Nei modelli cellulari e animali di insen-

sibilità agli steroidi mediata dallo stress ossidativo, la S-CMC ha ripristinato la sensibilità agli steroidi aumentando i livelli di GSH e SOD e riducendo lo stress ossidativo (21). Infine, la S-CMC in combinazione con il dipropionato di beclometasone ha dimostrato di poter contrastare gli effetti dell'esposizione al fumo di sigaretta sul rimodellamento della cromatina e sulle risposte pro-infiammatorie nelle cellule epiteliali bronchiali umane *in vitro* (22).

OPINIONE DEGLI ESPERTI

Gli ICS sono prescritti nella BPCO, sia da soli che in combinazione con altri farmaci, indipendentemente dalla gravità della BPCO e dal rischio di riacutizzazioni. Tuttavia, poiché lo stress ossidativo è esacerbato nei pazienti affetti da BPCO, specialmente durante le riacutizzazioni, e considerando che erdoiteina, NAC e S-CMC hanno dimostrato di ridurre il rischio di riacutizzazioni, gli autori sottolineano come l'aggiunta di queste molecole possa fornire un beneficio aggiuntivo alla terapia con ICS. Ad oggi, diversi studi clinici hanno testato l'uso di agenti mucolitici antiossidanti nei pazienti con BPCO (Tabella 1).

Tra questi, lo studio BRONCUS ha suggerito un possibile beneficio della dose standard di NAC (600 mg/die) nella riduzione delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO moderata-grave non trattati con ICS (23). Al contrario, lo studio PATHEON ha mostrato che la riduzione delle riacutizzazioni con NAC (1.200 mg/die) era indipendente dall'uso concomitante di ICS (24). L'efficacia a lungo termine della S-CMC nei pazienti con BPCO che assumono ICS mostra una

	BRONCUS	PANTHEON	PANTHEON post-hoc	PEACE	RESTORE	RESTORE post-hoc
Mucolitico	NAC	NAC	NAC	S-CMC	Erdosteina	Erdosteina
Dose giornaliera utilizzata	600 mg	1.200 mmg	1.200 mmg	1.500 mmg	600 mg	600 mg
Dose giornaliera approvata	600 mg	600 mg	600 mg	1.500 mmg	600 mg	600 mg
Popolazione di studio	Europea	Cinese	Cinese	Cinese	Europea	Europea
Pazienti in trattamento con ICS (%)	69,7	51,9	51,9	16,7	72,4	76,0
Efficacia del mucolitico indipendentemente dall'ICS	No	Sì	No	Sì	Sì	Sì
Effetto del mucolitico sul tasso di riacutizzazione	Solo nei pazienti non in trattamento con ICS	Sì	Solo nei pazienti non in trattamento con ICS	Sì	Sì	Sì
Effetto del mucolitico sulla durata della riacutizzazione	nd	Sì	nd	nd	Sì	Sì

Tabella 1 - Effetto dei mucolitici antiossidanti nella BPCO



limitata evidenza clinica. Lo studio PEACE non ha riscontrato un'interazione significativa tra S-CMC e ICS sulle riacutizzazioni, ma l'uso limitato di ICS potrebbe non riflettere la pratica clinica comune (25). Il trattamento con erdoiteina (300 mg *bis in die*) ha dimostrato di ridurre il tasso complessivo di riacutizzazioni nei pazienti con BPCO moderata-grave, anche in coloro che assumono già ICS. Inoltre, è risultato altrettanto efficace nel ridurre le riacutizzazioni anche nei pazienti con BPCO moderata, indipendentemente dall'uso concomitante di ICS (26,27).

Considerando le prove cliniche raccolte nel corso degli anni, il Rapporto GOLD 2023 ha confermato che NAC e S-CMC possono ridurre le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO non in terapia con ICS, mentre l'erdoiteina ha dimostrato di avere un effetto significativo sulle riacutizzazioni indipendentemente dal trattamento concomitante con ICS (7).

CONCLUSIONI

La discussione sull'uso degli antiossidanti al posto o in combinazione con gli ICS nei pazienti con BPCO è ancora aperta. Il recente Rapporto GOLD ha confermato che erdoiteina, NAC e S-CMC possono essere efficaci come terapia aggiuntiva per il trattamento della BPCO. Mentre NAC e S-CMC possono ridurre il rischio di esacerbazioni solo in pazienti non trattati con ICS, l'erdoiteina si è dimostrata efficace anche nei pazienti in terapia con ICS. Alcuni esperti suggeriscono l'uso a lungo termine dei tioli nei pazienti con fenotipo di esacerbazione senza bronchite cronica, in particolare in quelli con stadi precoci di BPCO con ostruzione delle vie aeree meno grave, ma ulteriori studi sono necessari per definire il ruolo dei tioli, da soli e in combinazione con gli ICS, nel trattamento ottimale della BPCO.

Bibliografia

1. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021 Feb;76(2):188–95.
2. Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol*. 2020 Jun;33:101544.
3. Nucera F, Mumby S, Paudel KR, Dharwal V, Di Stefano A, Casolaro V, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD. *Minerva Med*. 2022 Jun;113(3):370–404.
4. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliani P, Matera MG. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019 Jul;40(7):452–63.
5. Teskey G, Abraham R, Cao R, Gyurjian K, Islamoglu H, Lucero M, et al. Glutathione as a Marker for Human Disease. *Adv Clin Chem*. 2018;87:141–59.
6. Fraternali A, Paoletti MF, Casabianca A, Nencioni L, Garaci E, Palamara AT, et al. GSH and analogs in antiviral therapy. *Mol Aspects Med*. 2009;30(1–2):99–110.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2023 GOLD Report. [Internet]. 2023. Available from: www.goldcopd.org
8. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Mar;131(3):636–45.
9. Hakim A, Barnes PJ, Adcock IM, Usmani OS. Importin-7 mediates glucocorticoid receptor nuclear import and is impaired by oxidative stress, leading to glucocorticoid insensitivity. *The FASEB Journal*. 2013 Nov 9;27(11):4510–9.
10. Cazzola M, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. *Drugs*. 2020 Nov;80(17):1799–809.
11. Kurtoglu T, Sacar M, Inan BK, Duver MH, Guler A, Ucak A, et al. Erdosteine ameliorates lung injury induced by transient aortic occlusion in rats. *Cardiovasc J Afr*. 2007;18(6):367–70.
12. Marabini L, Calò R, Braga PC. Protective effect of erdoiteina metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA-damage in lung epithelial cells. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(12):700–6.
13. Dal Negro R, Pozzi E, Cella SG. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Dec;53:80–5.
14. Calzetta L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Multifaceted activity of N-acetyl-L-cysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Aug;12(8):693–708.
15. Pace E, Cerveri I, Lacedonia D, Paone G, Sanduzzi Zamparelli A, Sorbo R, et al. Clinical Efficacy of Carbocysteine in COPD: Beyond the Mucolytic Action. *Pharmaceutics*. 2022 Jun 14;14(6).
16. Pace E, Ferraro M, Di Vincenzo S, Cipollina C, Gerbino S, Cigna D, et al. Comparative cytoprotective effects of carbocysteine and fluticasone propionate in cigarette smoke extract-stimulated bronchial epithelial cells. *Cell Stress Chaperones*. 2013 Nov;18(6):733–43.
17. Rocksén D, Lilliehöök B, Larsson R, Johansson T, Bucht A. Differential anti-inflammatory and anti-oxidative effects of dexamethasone and N-acetylcysteine in endotoxin-induced lung inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2000 Nov;122(2):249–56.
18. Kuleci S, Hanta I, Kocabas A, Canacankatan N. The effect of different treatment modalities on oxidative stress in COPD. *Adv Ther*. 2008 Jul;25(7):710–7.
19. Dal Sasso M, Culici M, Guffanti EE, Bianchi T, Fonti E, Braga PC. A combination of budesonide and the SH-metabolite I of erdoiteina acts synergistically in reducing chemiluminescence during human neutrophil respiratory burst. *Pharmacology*. 2005 Jun;74(3):127–34.
20. Kapustina V, Ovcharenko S, Litvicki P. High doses of N-acetylcysteine alone or in combination with inhaled corticosteroids and oxidative stress in patients with COPD [abstract]. *Eur Respir J* 2011;38:3911.



21. Song Y, Yu P, Lu JJ, Lu HZ, Zhu L, Yu ZH, et al. A mucoactive drug carbocysteine ameliorates steroid resistance in rat COPD model. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016 Aug;39:38–47.
22. Pace E, Di Vincenzo S, Ferraro M, Siena L, Chiappara G, Dino P, et al. Effects of Carbocysteine and Beclomethasone on Histone Acetylation/Deacetylation Processes in Cigarette Smoke Exposed Bronchial Epithelial Cells. *J Cell Physiol.* 2017 Oct;232(10):2851–9.
23. Decramer M, Rutten-van Mólken M, Dekhuijzen PR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2005 Apr;365(9470):1552–60.
24. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014 Mar;2(3):187–94.
25. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet.* 2008 Jun;371(9629):2013–8.
26. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *European Respiratory Journal.* 2017 Oct 12;50(4):1700711.
27. Calverley PM, Page C, Dal Negro RW, Fontana G, Cazzola M, Cicero AF, et al. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2733–44.

