

# L'ERDOSTEINA RIDUCE L'INFIAMMAZIONE E MIGLIORA LA FUNZIONALITÀ POLMONARE AGENDO SULLE BARRIERE CELLULARI IN UN MODELLO MURINO DI ASMA ESPOSTO ALL'INQUINAMENTO DA NANOPARTICOLATO

a cura della Redazione

Commento a: An M-H, Lee P-H, Choi S-M, et al. Erdosteine effects cell barriers causing decreased inflammation and increased pulmonary function in asthmatic mice exposed to nanoparticulate pollution. *European Journal of Inflammation*. 2023;21. doi:10.1177/1721727X231172837.

## INTRODUZIONE

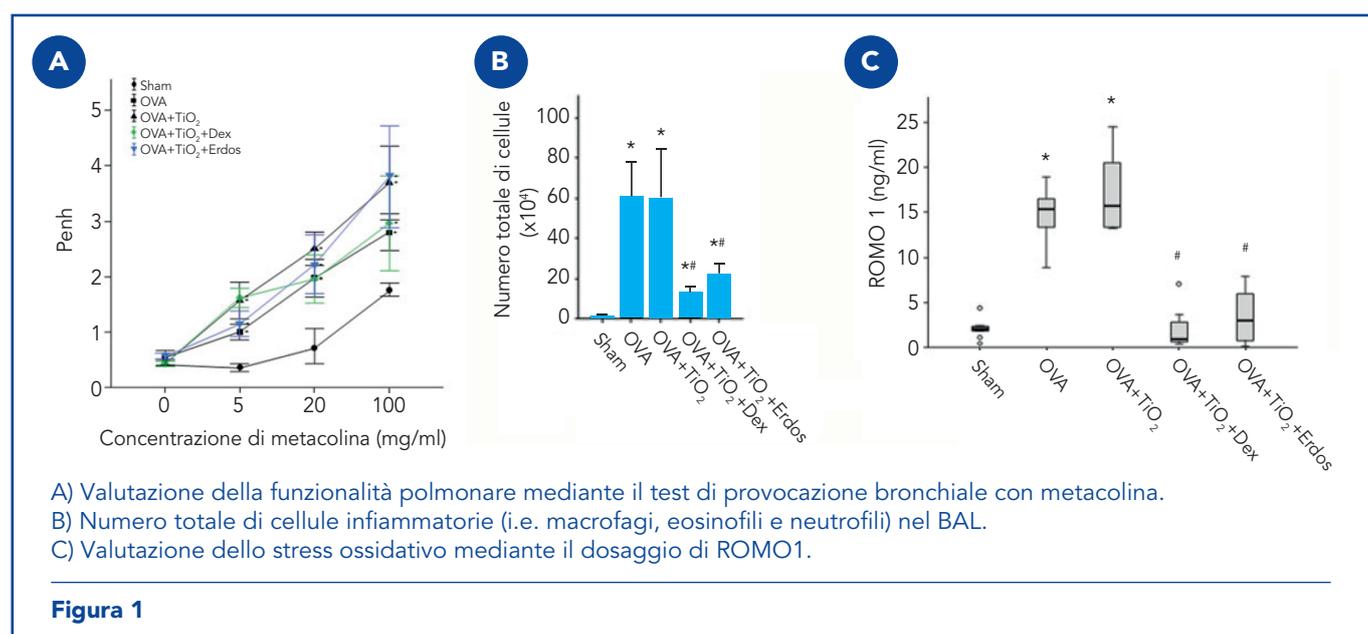
L'erdoisteina è un agente con proprietà mucolitiche e antiossidanti utilizzato nel trattamento di malattie polmonari croniche, come la bronchite cronica e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (1). L'erdoisteina agisce come *scavenger* dei radicali liberi e modula diverse vie di segnalazione coinvolte nell'infiammazione e nell'espressione genica redox-regolata (2). Inoltre, la molecola agisce sulle giunzioni strette (*"tight junctions"*) delle cellule epiteliali delle vie aeree, modulando la permeabilità della barriera cellulare (3). Lo studio di An e colleghi ha esaminato l'effetto dell'erdoisteina su CLDN4, una molecola coinvolta nella regolazione della permeabilità cellulare nelle vie aeree in un modello murino di asma.

## RISULTATI

An e colleghi hanno condotto lo studio su 40 topi BALB/c femmine di 6 settimane. Il primo e il quattordicesimo giorno dell'esperimento, tutti i topi sono stati

sensibilizzati con iniezioni intraperitoneali di ovalbumina (OVA, 50 µg). Dal giorno 21 al giorno 23, i topi del gruppo di controllo "Sham" hanno continuato a ricevere OVA (150 µg), mentre il gruppo OVA + TiO<sub>2</sub> ha ricevuto OVA (150 µg) combinata con biossido di titanio (TiO<sub>2</sub>) ad una concentrazione di 200 µg/m<sup>3</sup>, usato come fattore di esacerbazione dell'asma. Erdosteina (50 mg/kg, gruppo OVA + TiO<sub>2</sub> + Erdos) o desametasone (3 mg/kg, gruppo OVA + TiO<sub>2</sub> + Dex) sono stati somministrati per via orale, tramite gavage o intraperitonealmente, rispettivamente, un'ora prima della somministrazione di OVA + TiO<sub>2</sub>.

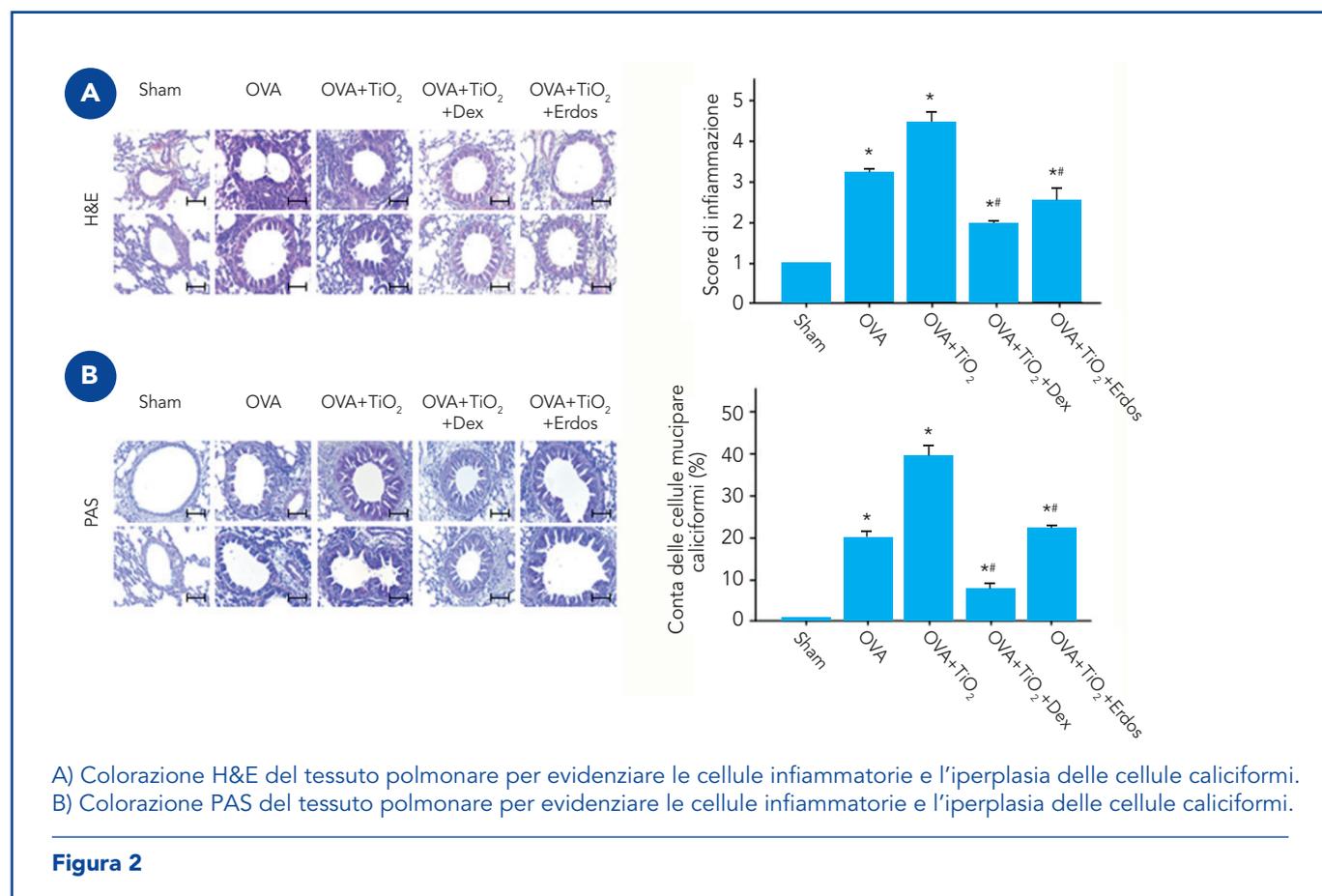
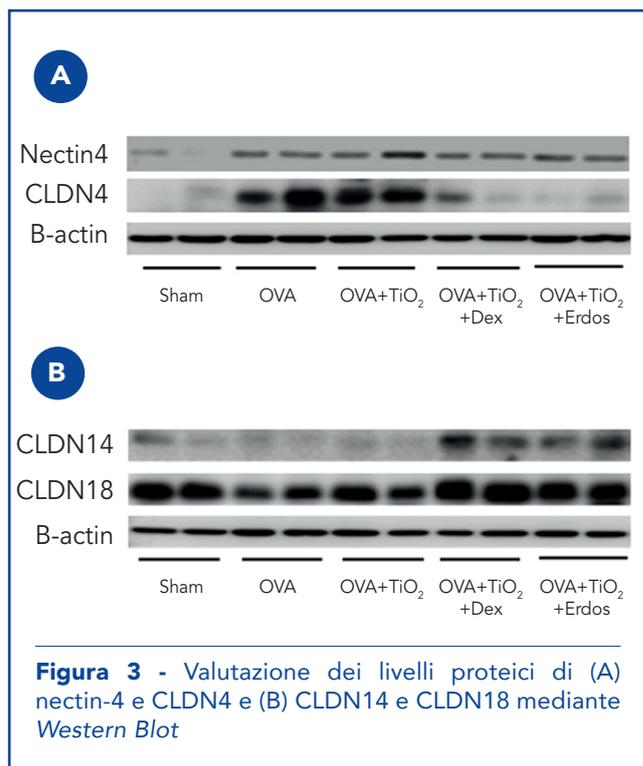
Il gruppo OVA, rispetto al gruppo di controllo, ha mostrato una significativa riduzione della funzione polmonare, ulteriormente aggravata dall'aggiunta di TiO<sub>2</sub>. La funzionalità polmonare è migliorata significativamente dopo il trattamento con erdoisteina o desametasone (Figura 1A). Inoltre, il numero totale di cellule infiammatorie nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) è aumentato nei gruppi OVA



e OVA + TiO<sub>2</sub> rispetto al controllo, condizione che si è ripristinata dopo il trattamento con erdoesteina o desametasone (Figura 1B). Un andamento simile è stato osservato per ROMO1 (dall'inglese "Reactive Oxygen Species Modulator 1") (Figura 1C). Le colorazioni con ematossilina eosina (H&E) e reattivo di Schiff (PAS) hanno evidenziato un aumento delle cellule infiammatorie e dell'iperplasia delle cellule caliciformi nei polmoni dei topi trattati con OVA e OVA + TiO<sub>2</sub> rispetto al controllo, e una diminuzione dopo il trattamento con erdoesteina o desametasone (Figura 2). L'immunoistochimica (IHC) ha rilevato un aumento dei livelli di nectin-4 e CLDN4 nei polmoni. Il trattamento con erdoesteina o desametasone ha ridotto sia le cellule infiammatorie sia l'espressione di nectin-4 e CLDN4. I dati sono stati anche confermati tramite *Western Blot* (Figura 3).

## DISCUSSIONE

Lo studio di An e colleghi si è concentrato sul ruolo delle barriere cellulari nelle vie respiratorie di topi asmatici esposti a nanoparticelle di TiO<sub>2</sub>, un inquinante atmosferico. I risultati principali indicano un aumento dei livelli di CLDN4 e nectin-4 e una diminuzione di CLDN14 e CLDN18 nei topi asmatici esposti



a  $\text{TiO}_2$ . Questi effetti sono ripristinati a seguito del trattamento con erdoesteina o desametasone. In uno studio precedente, è stato dimostrato che il  $\text{TiO}_2$  contribuisce alla disfunzione della barriera epiteliale delle vie respiratorie, portando all'infiammazione e alla reattività delle vie respiratorie (4). Il trattamento con erdoesteina ha ripristinato la funzione polmonare e ridotto l'infiammazione nei topi asmatici esposti a  $\text{TiO}_2$ , suggerendo che l'erdoesteina, oltre al suo effetto mucolitico, può essere utilizzata per trattare le malattie delle vie aeree correlate all'inquinamento ambientale. L'erdoesteina, infatti, contrasta lo stress ossidativo riducendo i livelli plasmatici di ROMO1, in accordo con quanto riscontrato precedentemente in fumatori con BPCO lieve-moderata (5). L'epitelio delle vie aeree esposto a gas nocivi e particolato antropogenico/naturale rappresenta un'importante barriera fisica ed è un modulatore delle risposte allergiche e infiammatorie (6). La disfunzione della barriera polmonare consente agli allergeni di agire sull'epitelio e di produrre varie citochine che mediano l'infiammazione delle vie aeree (7). In particolare, dai dati di An e colleghi emerge che la disregolazione di CLDN4 nell'epitelio delle vie respiratorie può portare al rilascio di citochine pro-infiammatorie, portando all'ostruzione delle vie aeree. In aggiunta,

i livelli di CLDN4 e nectin-4 sono aumentati, mentre i livelli di CLDN14 e CLDN18 sono diminuiti nei topi asmatici esposti a nanoparticelle di  $\text{TiO}_2$ , suggerendo che il  $\text{TiO}_2$  può danneggiare le barriere cellulari e causare infiammazione delle vie aeree. Pertanto, questi risultati suggeriscono che la regolazione delle proteine di giunzione a livello polmonare potrebbe costituire un approccio terapeutico per l'asma. Una limitazione di questo studio è stata la mancata valutazione delle funzioni di barriera cellulare, come la resistenza elettrica transepiteliale, e la mancata inclusione dei dati dei pazienti asmatici. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il ruolo delle barriere cellulari nei pazienti asmatici i cui sintomi sono esacerbati dagli inquinanti atmosferici.

## CONCLUSIONI

I risultati dello studio di An e colleghi in un modello murino di asma suggeriscono che le barriere cellulari, come CLDN4 e nectin-4, svolgono un ruolo nell'infiammazione delle vie aeree correlata agli inquinanti atmosferici, e che l'erdoesteina risulta essere un trattamento efficace. Una migliore comprensione della regolazione delle barriere cellulari, compresi CLDN4 e CLDN18, nelle malattie delle vie aeree potrebbe fornire nuovi dati, aprendo la strada a nuove terapie mirate.

## Bibliografia

1. 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.
2. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdoesteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res*. 2019 May 27;20(1):104.
3. Sweerus K, Lachowicz-Scroggins M, Gordon E, LaFemina M, Huang X, Parikh M, et al. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jan;139(1):72-81.e1.
4. Lee YG, Lee SH, Hong J, Lee PH, Jang AS. Titanium dioxide particles modulate epithelial barrier protein, Claudin 7 in asthma. *Mol Immunol*. 2021 Apr;132:209–16.
5. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, Tognella S. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdoesteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(2):304–8.
6. Davies DE. Epithelial barrier function and immunity in asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Dec;11 Suppl 5:S244-51.
7. Lee PH, Park S, Lee YG, Choi SM, An MH, Jang AS. The Impact of Environmental Pollutants on Barrier Dysfunction in Respiratory Disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021 Nov;13(6):850–62.

