

# RINOSINUSITE CRONICA: MARKER ISTOLOGICI DI INFIAMMAZIONE E TRATTAMENTO CON MOMETASONE IN UN MODELLO MURINO

a cura della Redazione

Commento a: Hamour AF, Lee JJ, Wasilewski E, Monteiro E, Lee JM, Vescan A, Kotra LP. Murine model for chronic rhinosinusitis: an interventional study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Apr 25;52(1):32. doi: 10.1186/s40463-023-00637-6.

## INTRODUZIONE

La rinosinusite cronica (*chronic rhinosinusitis*, CRS) è una malattia infiammatoria complessa della cavità nasale e dei seni paranasali, la cui eziologia è poco compresa. L'impatto negativo della CRS sulla qualità della vita, sulla produttività lavorativa e sui costi sanitari è ben documentato (1–3). Considerando tale effetto significativo su pazienti e società, comprendere le basi cellulari e fisiologiche di questa patologia e sviluppare opzioni terapeutiche affidabili è di primaria importanza.

La CRS viene tradizionalmente suddivisa in CRS con poliposi o CRS senza poliposi, e ulteriormente classificata in malattia di tipo 2 o non tipo 2 (1,2). La malattia di tipo 2 comprende la CRS con poliposi e la CRS eosinofila. Quest'ultima, che rappresenta la forma predominante di malattia di tipo 2, si caratterizza per un accumulo di eosinofili nella mucosa nasale e una risposta immunitaria Th2 (4,5). Gestire clinicamente questi pazienti può risultare complesso, poiché la malattia è spesso resistente alle terapie tradizionali (1,2). Per

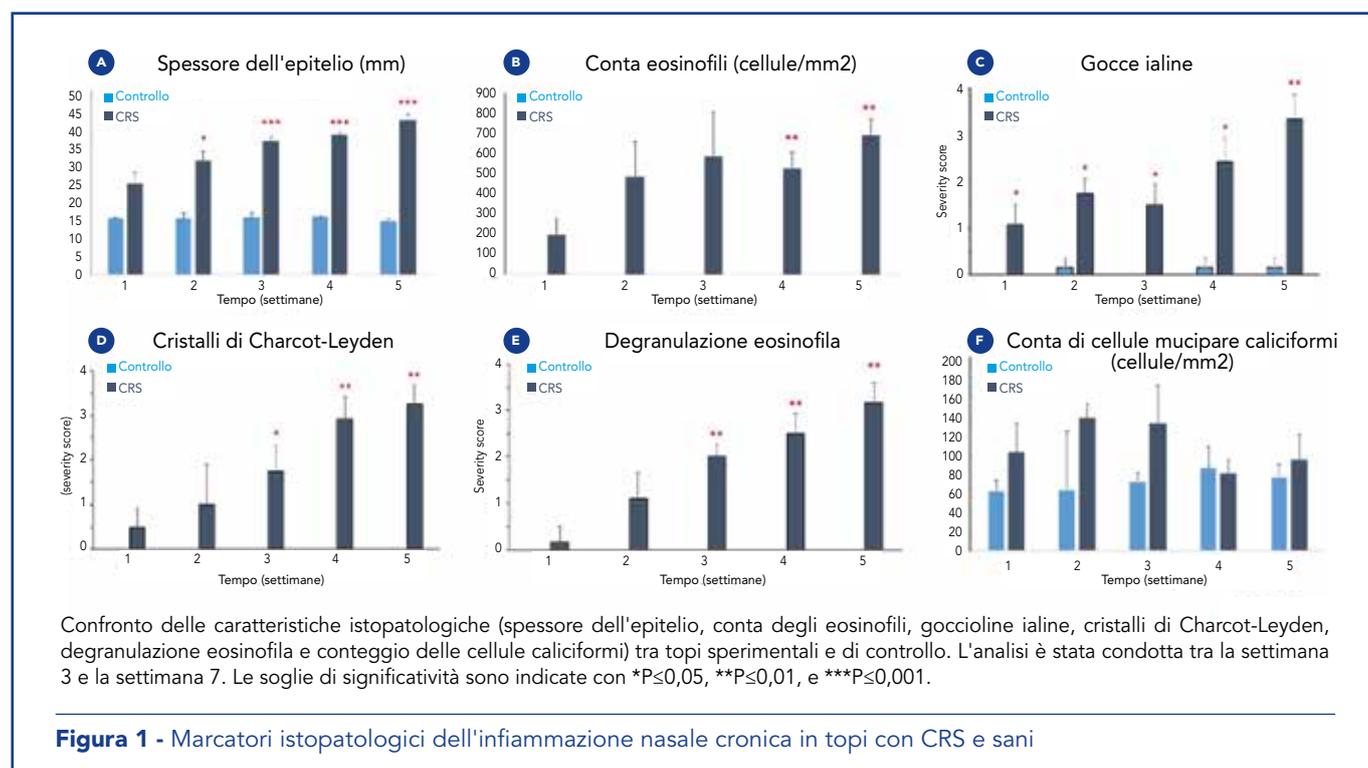
questo motivo, è essenziale disporre di un modello animale affidabile che ne rappresenti il processo patologico e permetta la valutazione di vari farmaci.

In questo contesto, lo studio di Hamour e colleghi ha cercato di stabilire dei marcatori istologici di riferimento per l'infiammazione nasale e sinusale e di valutarne l'affidabilità nel testare terapie utilizzate nel trattamento della CRS. A tal fine, è stato utilizzato un modello murino di CRS eosinofila indotto con ovalbumina e proteasi di *Aspergillus oryzae* (4), trattato con soluzione fisiologica intranasale (n = 5) o mometasone (n = 10) tre volte a settimana per tre settimane, e confrontato con gruppi di controllo.

## RISULTATI

### Marcatori infiammatori della rinosinusite cronica

La Figura 1 mostra la quantificazione nel corso dello studio dei marcatori istopatologici dell'infiammazione nasosinusale rappresentativi della CRS. La presenza di eosinofili, cristalli di Charcot-Leyden, gocce

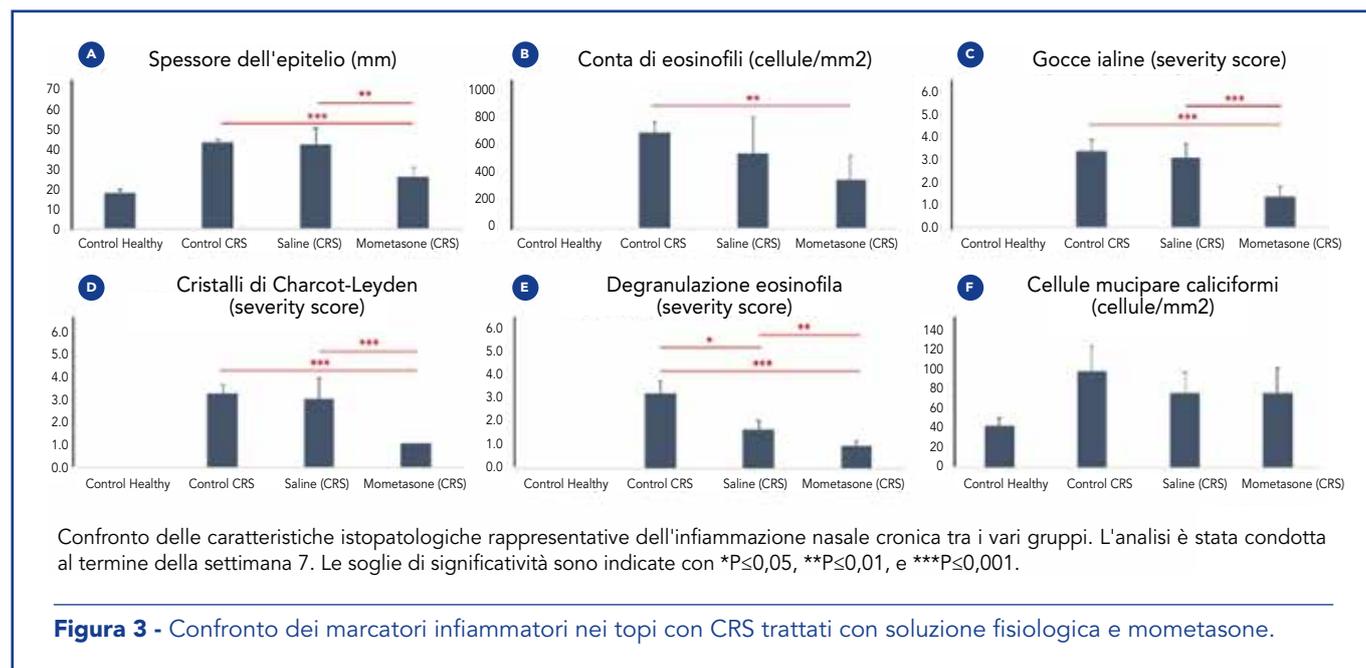
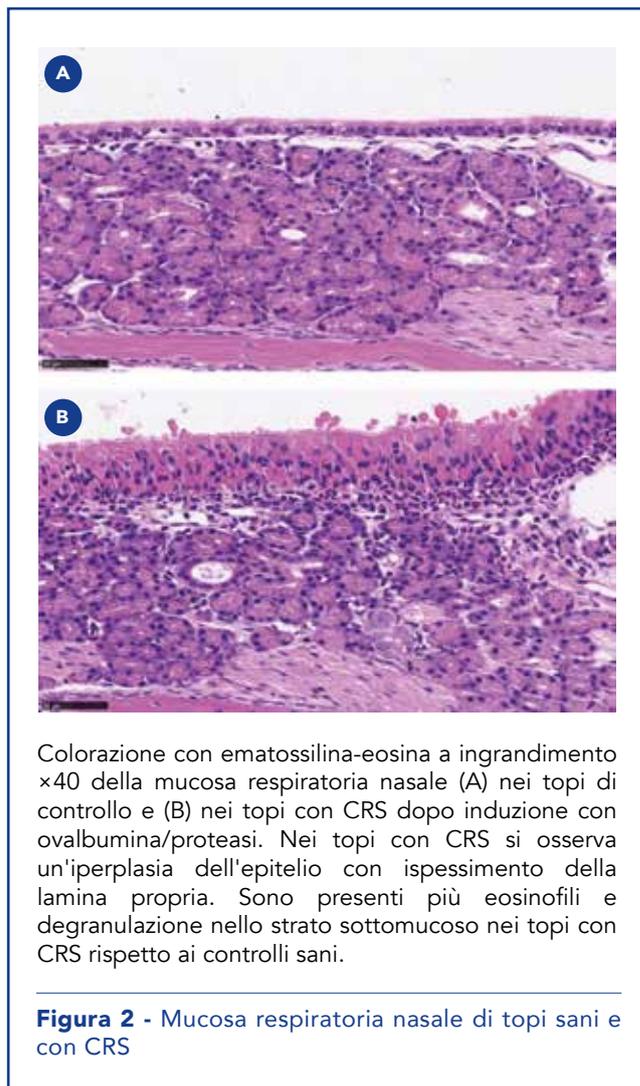


ialine e degranulazione eosinofila è stata osservata solo nei topi con CRS indotta trattata con ovalbumina e proteasi, rispetto ai topi di controllo (Figura 1 A-E;  $p < 0,05$  per tutti). Lo spessore dell'epitelio era significativamente maggiore nel gruppo CRS rispetto ai controlli ( $p < 0,001$ ). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nel conteggio delle cellule calciformi tra i due gruppi.

La valutazione istologica della mucosa respiratoria nasale ha mostrato epitelio iperplastico con ispessimento della lamina propria, nonché un aumento degli eosinofili e della degranulazione nello strato subepiteliale nei topi con CRS indotta rispetto ai controlli sani (Figura 2).

### **Trattamento intranasale con soluzione fisiologica e mometasone nei topi con CRS**

I marcatori infiammatori della CRS sono stati confrontati tra topi sani, topi con CRS non trattati e topi con CRS trattati con soluzione fisiologica o mometasone intranasale (3 volte a settimana per 3 settimane) (Figura 3). Lo spessore dell'epitelio, la conta degli eosinofili, la degranulazione, le goccioline ialine e i cristalli di Charcot-Leyden sono risultati significativamente ridotti nei topi con CRS trattati con mometasone rispetto ai topi non trattati (Figura 3 A-E;  $p < 0,005$  per tutti). Il trattamento con soluzione fisiologica intranasale ha dimostrato miglioramenti solo nella degranulazione eosinofila (Figura 3E). Rispetto al trattamento con soluzione fisiologica, i topi trattati con mometasone hanno mostrato una riduzione significativa dello spessore dell'epitelio, delle goccioline ialine, dei cristalli di Charcot-Leyden e della degranulazione eosinofila. Non sono state osservate



differenze nel conteggio delle cellule caliciformi tra i gruppi (Figura 3F).

Nel complesso, l'epitelio respiratorio dei topi con CRS trattati con mometasone intranasale ha mostrato un'inversione generale dei marcatori infiammatori rispetto ai topi non trattati e a quelli trattati con soluzione fisiologica (Figura 4).

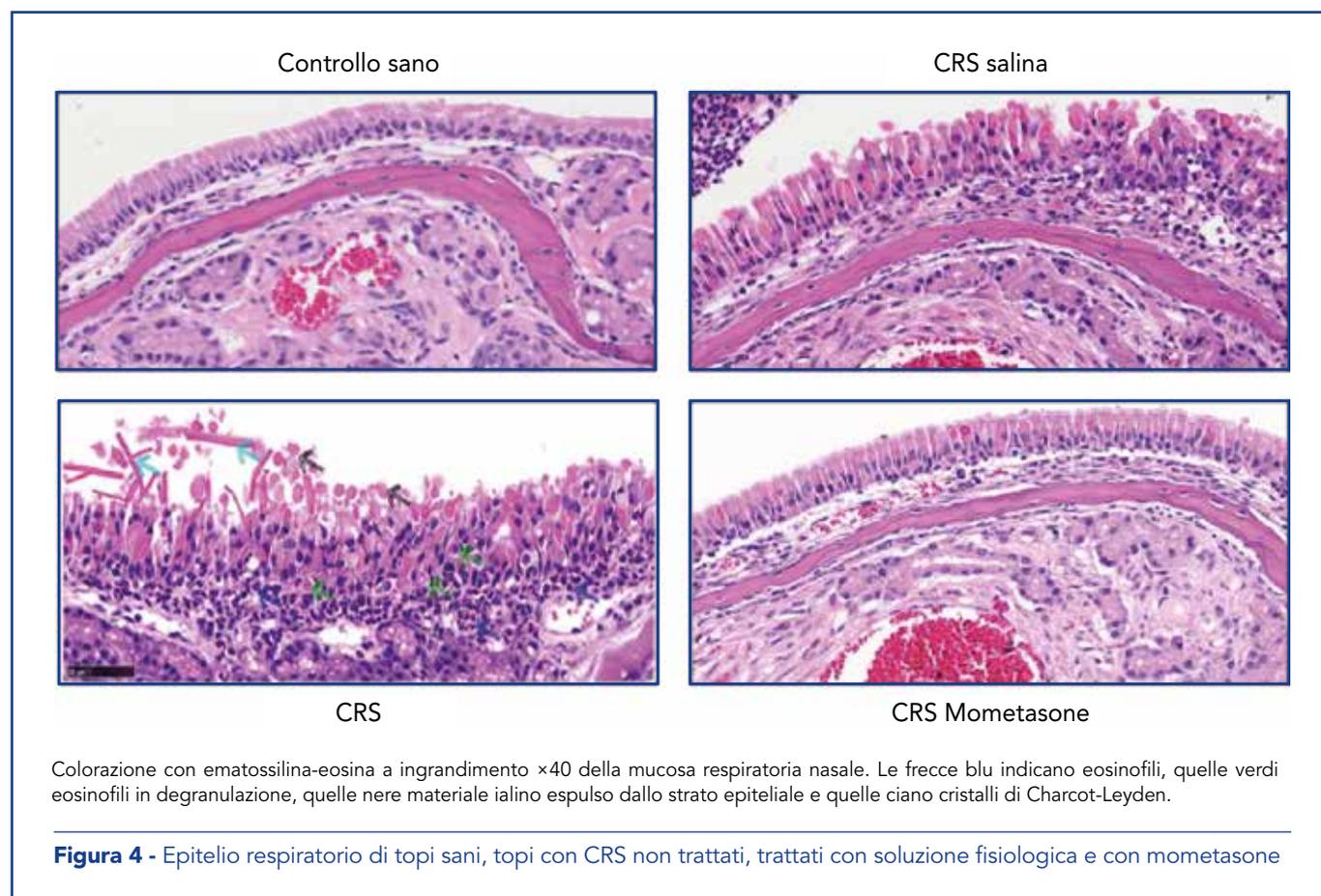
## DISCUSSIONE

In questo studio Hamour e colleghi dimostrano l'affidabilità di un modello murino di CRS per valutare interventi terapeutici intranasali. Precedenti studi su modelli murini hanno valutato parametri istologici come la quantità di eosinofili, il deposito di collagene subepiteliale, la conta dei mastociti e delle cellule caliciformi per caratterizzare la sinusite cronica (4,6,7). Questo studio valida ulteriori marcatori di infiammazione nasosinusale allergica, i quali possono fungere da misure di riferimento per la CRS. La quantificazione della degranolazione eosinofila ne rappresenta accuratamente il grado di attivazione e infiltrazione, mentre i cristalli di Charcot-Leyden sono considerati marcatori chiave dell'infiammazione eosinofila, nonché predittivi di CRS recidiva negli umani (8,9). Inoltre, l'ispessimento dello strato epi-

teliale e subepiteliale della mucosa respiratoria nasale rappresenta il rimodellamento mucosale tipico della CRS (10).

La gestione convenzionale della CRS dipende spesso dal fenotipo della malattia e prevede una combinazione di terapia medica topica e sistemica, come risciacqui con soluzione salina, corticosteroidi intranasali e sistemici, antibiotici e antagonisti dei leucotrieni, con o senza necessità di intervento chirurgico (1). I dati di questo studio dimostrano come il trattamento intranasale con mometasone ha invertito i cambiamenti istologici mucosali associati alla CRS eosinofila. Questo insieme di marcatori infiammatori evidenzia che lo stato patologico indotto nel modello è reversibile e riflette le proprietà antinfiammatorie del mometasone. Inoltre, non sono state osservate morbilità o mortalità nello studio, confermando la sicurezza del modello e del trattamento.

È bene sottolineare che, nonostante vi sia concordanza istologica tra l'epitelio nasosinusale sperimentale degli animali in questo studio e la CRS eosinofila nell'epitelio umano, ciò non riflette direttamente la sintomatologia. La CRS è una malattia caratterizzata da un impatto significativo sulla qualità della vita, che può non allinearsi con i risultati clinici o istolo-



gici. Pertanto, un modello animale è limitato nel fornire un correlato diretto tra il processo patologico umano e la sintomatologia associata.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che l'uso di ovalbumina e proteasi di *A. oryzae* ha indotto nella mucosa nasale una sostanziale infiammazione

eosinofila locale e, in futuro, questo modello potrà essere utilizzato per valutare l'efficacia di vari farmaci per la CRS. Inoltre, il trattamento con mometasone intranasale ha portato a una parziale inversione della suddetta infiammazione misurata tramite numerosi marker.

#### Bibliografia

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1–464.
2. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011 Feb 10;7(1):2.
3. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Apr;17(4):20.
4. Kim JH, Yi JS, Gong CH, Jang YJ. Development of Aspergillus protease with ovalbumin-induced allergic chronic rhinosinusitis model in the mouse. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(6):465–70.
5. Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy*. 2020 Dec;75(12):3087–99.
6. Khalmuratova R, Lee M, Kim DW, Park JW, Shin HW. Induction of nasal polyps using house dust mite and Staphylococcal enterotoxin B in C57BL/6 mice. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Jan;44(1):66–75.
7. Lindsay R, Slaughter T, Britton-Webb J, Mog SR, Conran R, Tadros M, et al. Development of a Murine Model of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2006 May 17;134(5):724–30.
8. Wu D, Yan B, Wang Y, Zhang L, Wang C. Predictive Significance of Charcot-Leyden Crystal Protein in Nasal Secretions in Recurrent Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):65–75.
9. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Nov;8(11):1218–25.
10. Saitoh T, Kusunoli T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, et al. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. *Rhinology journal*. 2009 Sep 1;47(3):275–9.

