

# IPERSECREZIONE DI MUCO NELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO) E TRATTAMENTO

a cura della Redazione

Commento a: Shah BK, Singh B, Wang Y, Xie S, Wang C. Mucus Hypersecretion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Treatment. *Mediators Inflamm.* 2023 Jul 6;2023:8840594. doi: 10.1155/2023/8840594. PMID: 37457746

## INTRODUZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una patologia eterogenea e multisistemica caratterizzata da un'ostruzione persistente del flusso aereo dovuta a una risposta infiammatoria cronica ai gas o particelle nocive (1). Questo processo porta a una progressiva perdita della funzione polmonare, con conseguente aumento della morbilità e mortalità. Attualmente, la BPCO rappresenta la terza causa di morte a livello globale, con un incremento del tasso di mortalità dell'11,6% negli ultimi 30 anni (2). Tuttavia, la sottodiagnosi continua a essere un problema diffuso (3).

La BPCO comprende due condizioni principali: l'emfisema e la bronchite cronica. Quest'ultima è caratterizzata da ipersecrezione cronica di muco (CMH), definita dalla presenza persistente di tosse e produzione di espettorato (4). I pazienti con CMH presentano una maggiore colonizzazione batterica, episodi più frequenti e gravi di riacutizzazione, un declino accelerato della funzionalità polmonare e un peggioramento generale dello stato di salute. Sebbene non sia ancora del tutto chiaro l'impatto della CMH sulla risposta ai trattamenti, comprenderne il ruolo potrebbe migliorare la previsione dell'efficacia terapeutica e favorire lo sviluppo di nuove strategie di cura (5).

## PATOGENESI DELLA BPCO ASSOCIATA ALL'IPERSECREZIONE DI MUCO

Nel normale epitelio bronchiale pseudostratificato ciliato è presente una combinazione di cellule caliciformi, ciliate e basali (6). L'esposizione al fumo di sigaretta o a patogeni può indurre iperplasia delle cellule caliciformi, ridurre il numero di cellule ciliate e aumentare la produzione di muco. L'esposizione prolungata a fattori irritanti, come il fumo di sigaretta o agenti patogeni, può indurre l'iperplasia delle cellule caliciformi e una riduzione delle cellule ciliate, aumentando la produzione di muco. L'accumulo e l'ostruzione delle vie aeree da parte del muco portano a una riduzione del flusso d'aria, compromettendo significativamente la qualità della vita dei pazienti. Circa il 50% dei pazienti con BPCO presenta CMH, una condizione associata a un rischio di morte 3,5 volte superiore rispetto a chi non ne è affetto (7).

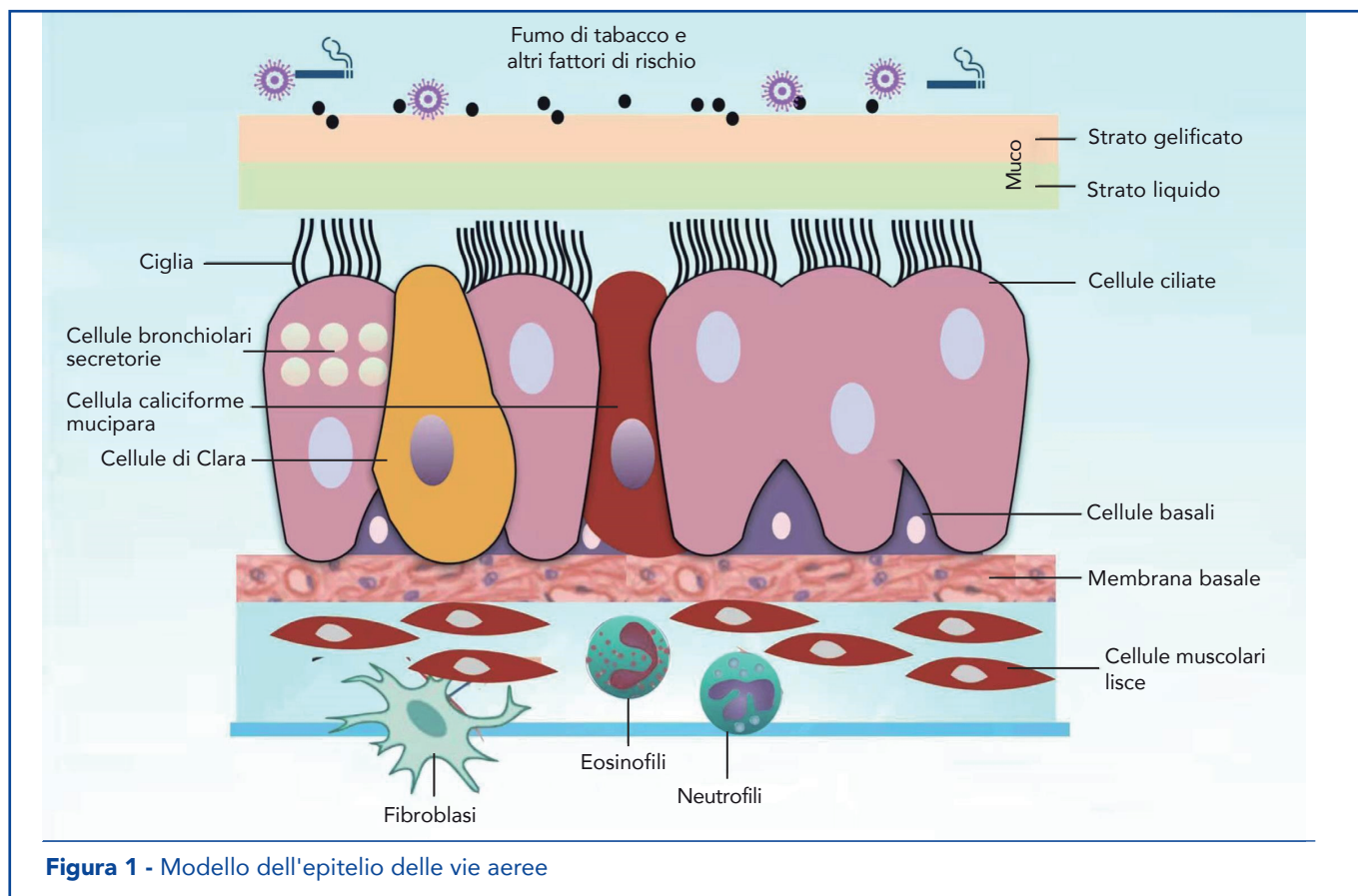
Le cellule caliciformi e le ghiandole sottomucose secerne mucine, le principali componenti del muco. Il muco bronchiale è composto da uno strato gelificato superiore e uno strato liquido inferiore (8), separati da uno strato di surfattante che aiuta nella lubrificazione e nel trasferimento dell'energia dalle ciglia battenti tramite il processo noto come *clearance* mucociliare (MCC) (Figura 1), che permette di espellere particelle inalate e agenti patogeni attraverso la tosse o la deglutizione (9).

Tra i 21 geni che codificano per le mucine nell'uomo, 14 sono espressi nel sistema respiratorio (10). Le mucine si dividono in due categorie: mucine secretorie e mucine ancorate alla superficie cellulare. Tra le secretorie, MUC5AC e MUC5B sono le principali mucine gelificanti, costituendo il 75% del totale e determinando le proprietà reologiche del muco (11). MUC5AC è prodotta principalmente dalle cellule caliciformi della parte prossimale delle vie aeree, mentre MUC5B è secreta dalle ghiandole sottomucose e dalle cellule secretorie lungo tutto il tratto respiratorio (12).

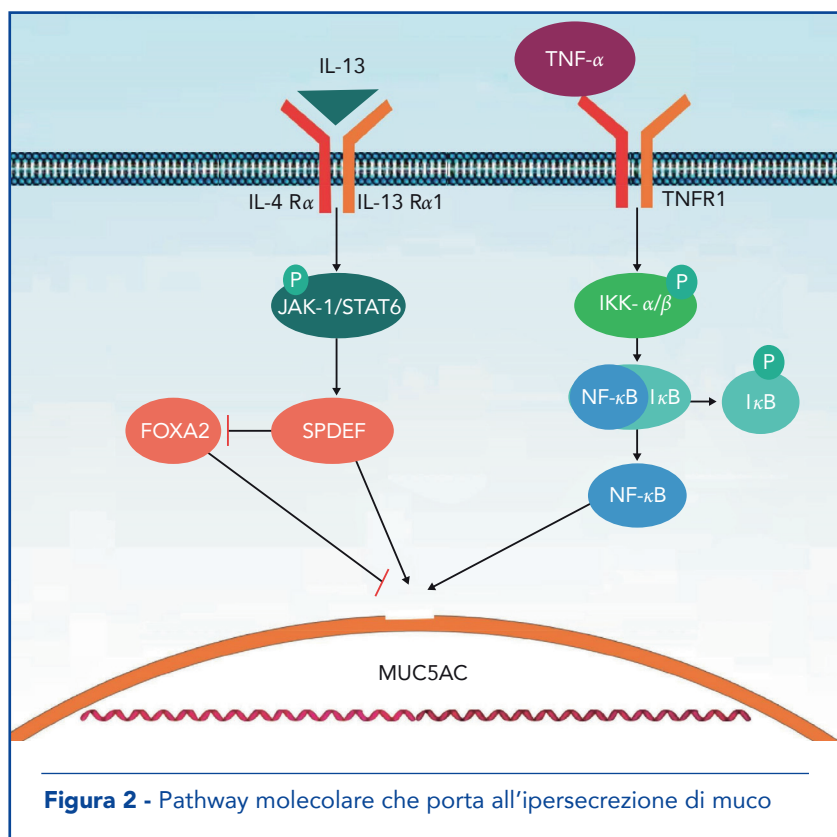
Nei pazienti con BPCO, si osserva un aumento della produzione di MUC5AC e MUC5B, il che compromette ulteriormente la funzionalità delle vie aeree e contribuisce alla progressione della malattia (13). Questo fenomeno è strettamente legato all'infiammazione neutrofila e all'attivazione di specifiche vie di segnalazione. In particolare, l'elastasi neutrofila (NE), una serin-proteasi rilasciata dai neutrofili, gioca un ruolo chiave nell'ostruzione mucosa, danneggiando le ciglia epiteliali e stimolando la produzione di mucine. NE aumenta i livelli di mRNA di MUC5AC e ne potenzia la sintesi attraverso le specie reattive dell'ossigeno (14). Inoltre, attiva il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), amplificando l'infiammazione e la produzione di muco tramite l'interazione con il TNF- $\alpha$  (15), contribuendo così alla progressione della BPCO (16).

Anche le citochine della risposta T helper 2 svolgono un ruolo cruciale nella stimolazione della produzione di muco. L'IL-13 e il TNF- $\alpha$ , attraverso le rispettive vie di segnalazione intracellulare (Figura 2), attivano l'espressione di geni bersaglio, tra cui MUC5AC, aggravando l'ipersecrezione mucosa e favorendo la progressione della BPCO (17,18).





**Figura 1** - Modello dell'epitelio delle vie aeree



**Figura 2** - Pathway molecolare che porta all'ipersecrezione di muco

### TRATTAMENTO DELLA BPCO E DELL'IPERSECREZIONE DI MUCO

L'elevata prevalenza di tosse ed espettorazione e il ruolo centrale del muco nella patogenesi della BPCO hanno guidato lo sviluppo di terapie mirate al controllo della CMH. L'obiettivo principale del trattamento è ridurre l'eccesso di muco nelle basse vie respiratorie, preservando un equilibrio nella secrezione e garantendo una viscosità ottimale per una *clearance* efficace. La capacità di un farmaco di favorire l'eliminazione delle secrezioni deve tenere conto sia della MCC sia dell'efficacia della tosse. Tra le strategie terapeutiche impiegate figurano broncodilatatori, corticosteroidi inalatori (ICS), farmaci espettoranti e mucolitici (Tabella 1), che contribuiscono a prevenire la stenosi delle vie aeree e a rallentare il declino della funzione polmonare.

La riduzione o l'eliminazione del fumo di sigaretta rappresenta la strategia più efficace per diminuire l'ipersecrezione di muco e rallentare il deterioramento del-

	Terapia	Meccanismo d'azione	Molecola	Razionale d'utilizzo
Inalatoria	β2-agonista a breve durata d'azione (SABA)	Stimola i recettori β2 adrenergici, aumentando il livello di AMP ciclico con un antagonismo funzionale al broncospasmo.	Salbutamolo, levalbuterolo	In molti casi, utilizzati per sintomatologie lievi o per condizioni più avanzate per alleviare i sintomi acuti (19)
	β2-agonista a lunga durata d'azione (LABA)		Salmeterolo, formoterolo, indacaterolo, olodaterolo, vilanterolo	Selezionati come terapia di mantenimento quando i broncodilatatori a breve durata d'azione non offrono un adeguato sollievo dai sintomi (20)
	Antagonista muscarinico a breve durata d'azione (SAMA)	Blocca gli effetti broncoconstrictori dell'acetilcolina sui recettori muscarinici M3 espressi nella muscolatura liscia delle vie aeree	Bromuro di ipratropio, bromuro di oxitropio	Nella maggior parte dei casi, usati per sintomatologie lievi o per condizioni più avanzate per alleviare i sintomi acuti
	Antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA)		Bromuro di tiotropio, bromuro di aclidinio, bromuro di glicopirronio, umeclidinio, glicopirrolato, revefenacina	Selezionati come terapia di mantenimento quando i broncodilatatori a breve durata d'azione non forniscono un adeguato sollievo dei sintomi, anche per coloro che sono a rischio di riacutizzazioni (21)
	Corticosteroidi inalatori (ICS)	Azione antinfiammatoria, soppressione della metaplasia delle cellule caliciformi indotta da IL-13 e riduzione della secrezione di muco stimolata da MUC5AC e AT	Fluticasone, budesonide, beclometasone	Tipicamente combinati con un broncodilatatore a lunga durata d'azione piuttosto che somministrati da soli nei pazienti a rischio di riacutizzazioni (22)
Per os	Derivati del tiolo	Agenti mucolitici che agiscono riducendo i legami S-S e possiedono proprietà antiossidanti e antinfiammatorie	Erdosteina, carbocisteina, N-acetilcisteina (NAC)	Mucolitici che riducono la viscosità delle secrezioni bronchiali rompendo i legami disolfuro nelle proteine del muco e ripristinando i livelli intracellulari di glutazione (23). Oltre all'azione mucolitica, possiedono proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, migliorando anche l'efficacia della terapia antibiotica (24). Una recente metanalisi ha dimostrato che questi agenti riducono significativamente il rischio di riacutizzazioni della BPCO, con un'efficacia maggiore per erdoesteina, seguita da carbocisteina e NAC (25)
	Inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE-4)	Inibitori selettivi della PDE-4 che impediscono la degradazione dell'AMP ciclico intracellulare, con effetti antinfiammatori	Roflumilast	In pazienti con BPCO da moderata a grave, è raccomandato come terapia di mantenimento per la prevenzione delle riacutizzazioni (26)
	Antibiotici macrolidi	Riduce la secrezione di muco nelle vie aeree con effetti antinfiammatori	Azitromicina	Raccomandato come terapia di mantenimento per la prevenzione delle riacutizzazioni (27)
	Espettorante	Proprietà mucocinetiche, antiossidanti e antinfiammatorie, in grado di favorire la formazione di surfattante e di inibire i canali del sodio neuronali	Ambroxol	Espettorante con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie che potenzia i livelli di antibiotico nel tessuto polmonare e nelle mucose e riduce le riacutizzazioni quando somministrato insieme agli antibiotici (28)

**Tabella 1 - Farmacoterapia nella BPCO**

la funzione polmonare nei pazienti con BPCO (29). Questo intervento, supportato anche da politiche sanitarie mirate, è fondamentale per il controllo della malattia.

Tra i trattamenti non farmacologici rientrano l'esercizio fisico e la fisioterapia toracica. I pazienti con BPCO presentano spesso un dispendio metabolico elevato, con precoce insorgenza di acidosi lattica e ridotta capacità di esercizio, compromettendo la qualità di vita (QOL). Tuttavia, studi hanno dimo-

strato che l'allenamento ad alta intensità migliora la capacità ossidativa muscolare e riduce l'acidosi lattica, mentre l'allenamento a bassa intensità è sicuro e consigliato nei pazienti con malattia avanzata. Secondo l'*American Lung Association*, i programmi di riabilitazione polmonare dovrebbero includere stretching, esercizi aerobici (camminata, ciclismo, nuoto) e allenamento di resistenza (30).

La fisioterapia toracica è particolarmente utile nei pazienti con BPCO grave, facilitando la rimozione



delle secrezioni bronchiali. Tra le tecniche più utilizzate vi sono il drenaggio posturale, la tosse assistita, i dispositivi di pressione espiratoria oscillatoria positiva e l'oscillazione toracica ad alta frequenza (31). Sebbene queste metodiche siano comunemente impiegate, la loro efficacia nelle riacutizzazioni o nella malattia stabile è ancora oggetto di studio.

## CONCLUSIONI

Nonostante le attuali strategie terapeutiche, che

includono farmaci broncodilatatori, corticosteroidi inalatori, o mucolitici, e terapie non farmacologiche come l'esercizio fisico e la fisioterapia toracica, gli autori sottolineano come il controllo dell'ipersecrezione rimane una sfida aperta. Ulteriori studi sono necessari per confermare l'efficacia delle attuali strategie mucolitiche in associazione alle terapie inalatorie. Inoltre, la ricerca futura dovrebbe concentrarsi su approcci innovativi per modulare la produzione di mucine e ridurre l'infiammazione.

## Bibliografia

1. Sandelowsky H., Weinreich U. M., Aarli B. B., et al. COPD – do the right thing. *BMC Family Practice*. 2021;22 doi: 10.1186/s12875-021-01583-w.244.
2. World Health Organization. WHO; March 2022. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
3. GOLD; November 2023. Global initiative for chronic obstructive lung disease: 2023 Report. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
4. Kim V., Oros M., Durra H., et al. Chronic bronchitis and current smoking are associated with more goblet cells in moderate to severe COPD and smokers without airflow obstruction. *PLOS ONE*. 2015;10(2) doi: 10.1371/journal.pone.0116108.e0116108.
5. Rodrigues S. d. O., Cunha C. M. C. d., Soares G. M. V., Silva P. L., Silva A. R., Gonçalves-de-Albuquerque C. F. Mechanisms, pathophysiology and currently proposed treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmaceuticals* . 2021;14(10) doi: 10.3390/ph14100979.979.
6. Whitsett J. A., Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nature Immunology* . 2015;16:27–35. doi: 10.1038/ni.3045.
7. Hogg J. C., Chu F. S. F., Tan W. C., et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . 2007;176(5):454–459. doi: 10.1164/rccm.200612-1772OC.
8. Ma J., Rubin B. K., Voynow J. A. Mucins, mucus, and goblet cells. *Chest*. 2018;154(1):169–176. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.008.
9. Bustamante-Marin X. M., Ostrowski L. E. Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017;9(4) doi: 10.1101/cshperspect.a028241.a028241.
10. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) HGNC; 2018. Gene group: Mucins (MUC) <https://www.genenames.org/data/genegroup/#!/group/648>.
11. Boucher R. C. Muco-obstructive lung diseases. *New England Journal of Medicine* . 2019;380:1941–1953. doi: 10.1056/NEJMra1813799.
12. Okuda K., Chen G., Subramani D. B., et al. Localization of secretory mucins MUC5AC and MUC5B in normal/healthy human airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . 2019;199(6):715–727. doi: 10.1164/rccm.201804-0734OC.
13. Song D., Iverson E., Kaler L., Boboltz A., Scull M. A., Duncan G. A. MUC5B mobilizes and MUC5AC spatially aligns mucociliary transport on human airway epithelium. *Science Advances* . 2022;8(47) doi: 10.1126/sciadv.abq5049.eabq5049.
14. Fischer B., Voynow J. Neutrophil elastase induces MUC5AC messenger RNA expression by an oxidant-dependent mechanism. *Chest* . 2000;117(5):317S–320S. doi: 10.1378/chest.117.5\_suppl\_1.317S.
15. Kohri K., Ueki I. F., Nadel J. A. Neutrophil elastase induces mucin production by ligand-dependent epidermal growth factor receptor activation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* . 2002;283(3):L531–L540. doi: 10.1152/ajplung.00455.2001.
16. Chung K. F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Drug Target -Inflammation & Allergy* . 2005;4(6):619–625. doi: 10.2174/156801005774912806.
17. Chen G., Korfhagen T. R., Xu Y., et al. SPDEF is required for mouse pulmonary goblet cell differentiation and regulates a network of genes associated with mucus production. *Journal of Clinical Investigation* . 2009;119(10):2914–2924. doi: 10.1172/JCI39731.
18. Li J., Ye Z. The potential role and regulatory mechanisms of MUC5AC in chronic obstructive pulmonary disease. *Molecules* . 2020;25(19) doi: 10.3390/molecules25194437.4437.
19. Cazzola M., Matera M. G. Bronchodilators: current and future. *Clinics in Chest Medicine* . 2014;35(1):191–201. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.005.
20. Fuso L., Mores N., Valente S., Malerba M., Montuschi P. Long-acting beta-agonists and their association with inhaled corticosteroids in COPD. *Current Medicinal Chemistry* . 2013;20(12):1477–1495. doi: 10.2174/0929867311320120003.
21. Papi A., Fabbri L. M., Kerstjens H. A. M., Rogliani P., Watz H., Singh D. Inhaled long-acting muscarinic antagonists in asthma—a narrative review. *European Journal of Internal Medicine* . 2021;85:14–22. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.027.
22. Koarai A., Yamada M., Ichikawa T., Fujino N., Kawayama T., Sugiura H. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* . 2021;22 doi: 10.1186/s12931-021-01777-x.183.
23. Aldini G., Altomare A., Baron G., et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radical Research* . 2018;52(7):751–762. doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.
24. Poole P., Black P. N., Cates C. J. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *Cochrane Database Syst Rev* . 2012;8 doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub4.CD001287.
25. Rogliani P., Matera M. G., 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 erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respiratory Research* . 2019;20 doi: 10.1186/s12931-019-1078-y.104.
26. Yuan L, Dai X., Yang M., Cai Q., Shao N. Potential treatment benefits and safety of roflumilast in COPD: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* . 2016;11:1477–1483. doi: 10.2147/COPD.S106370.
27. Herath S. C., Normansell R., Maisey S., Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Cochrane Database of Systematic Reviews* . 2018;10(10) doi: 10.1002/14651858.CD009764.pub3.CD009764.
28. Deretic V., Timmins G. S. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* . 2019;15(3):213–218. doi: 10.1080/17425255.2019.1578748.
29. Bai J.-W., Chen X. X., Liu S., Yu L., Xu J. F. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* . 2017;12:3323–3328. doi: 10.2147/COPD.S150243.
30. American Lung Association. ALA; 2023. Physical Activity and COPD. <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/copd/living-with-copd/physical-activity>.
31. Nicolini A., Grecchi B., Ferrari-Bravo M., Barlascini C. Safety and effectiveness of the high-frequency chest wall oscillation vs intrapulmonary percussive ventilation in patients with severe COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* . 2018;13:617–625. doi: 10.2147/COPD.

