



Fumo di tabacco e broncopneumopatie croniche: una sfida per la ricerca

Mario Del Donno, Vincenzo Zagà

Il fumo di sigaretta è ormai considerato uno dei principali fattori eziologici di numerose malattie respiratorie, in primo piano senz'altro la BPCO, l'enfisema polmonare ed il tumore del polmone. In particolare, nella BPCO l'inquinamento ha un ruolo additivo a quello sostanziale del fumo di tabacco, laddove, gli irritanti atmosferici



possono determinare in modo preminente un danno infiammatorio sulla mucosa delle vie aeree, con maggiore suscettibilità ad allergeni di vario tipo (pollini, polveri domestiche, ecc.) e ad infezioni respiratorie.

L'apparato respiratorio con la sua ampia superficie a contatto con l'ambiente esterno risulta molto suscettibile a variazioni e modificazioni ambientali, tali da indurre nel tempo danni anche irreversibili dell'albero tracheo-bronchiale. Il polmone infatti, per le sue particolari caratteristiche anatomiche e funzionali, è un organo ad alto rischio di danno ossidativo, essendo direttamente esposto a sostanze tossiche date dalla polluzione atmosferica, dal fumo di sigaretta e da agenti infettivi. Le alterazioni che ne derivano, dovute essenzialmente agli ossidanti prodotti, contribuiscono alla progressione delle diverse affezioni respiratorie.

In particolare, nei pazienti affetti da BPCO l'ipersecrezione di muco, che si realizza per la presenza di flogosi tracheo-bronchiale con ipertrofia ed iperplasia delle cellule secretorie, contribuisce a riacutizzazioni frequenti, caratterizzate da tosse ed espettorazione. Nonostante il primo agente eziologico sia l'esposizione al fumo di tabacco, altri fattori di rischio come l'inquinamento ambientale, le infezioni respiratorie ricorrenti ed il deficit di alfa 1-antitripsina, sono sicuramente implicati allo sviluppo di tale affezione.

Il fumo di sigaretta è una miscela complessa di oltre 4700 composti chimici, tra cui alte concentrazioni di radicali liberi e agenti ossidanti, in grado di interagire con i costituenti cellulari. Un ruolo patogenetico importante nelle patologie polmonari croniche è rivestito proprio da uno stress infiammatorio di tipo ossidativo, dato da un aumento del carico ossidante. Tale stress ossidativo può verificarsi per un apporto esterno di radicali ossidanti (fumo di tabacco e inquinamento atmosferico) e/o per una produzione endogena incontrollata. Infatti, radicali liberi sono prodotti fisiologicamente durante la respirazione cellulare ed in corso di stati infiammatori a scopo di difesa antimicrobica. In entrambe le condizioni, il carico ossidante viene controbilanciato dalle difese antiossidanti naturali. Tuttavia, in alcune circostanze come nelle patologie respiratorie croniche, l'equilibrio ossidanti/antiossidanti, esistente in condizioni fisiologiche, può alterarsi a vantaggio dei primi. Lo stress ossidativo conseguente è defini-



to pertanto come aumento del carico ossidante per incremento della produzione di radicali liberi oppure per diminuzione delle difese antiossidanti, più spesso però per entrambi i fenomeni.

Le sostanze di difesa antiossidanti naturali possono essere di tipo intracellulare o di tipo extracellulare e possono anche essere suddivise in sistemi enzimatici e fattori non-enzimatici, come gli agenti antiossidanti, naturali e farmacologici, e gli agenti mucoattivi, ognuno con uno specifico ruolo in terapia.

I principali **sistemi enzimatici** sono la glutatione perossidasi, la superossido-dismutasi (SOD) e la catalasi. Tra i **sistemi non-enzimatici** è compreso lo strato di muco che riveste la superficie delle vie aeree e svolge un ruolo chiave poiché contiene sostanze di difesa come glicoproteine e albumina, ma anche sistemi enzimatici come una perossidasi delle vie aeree (APO), con attività antiossidante aspecifica. Altri fattori non-enzimatici sono transferrina, lattoferrina, ferritina, ceruloplasmina, albumina, vitamina E, vitamina A e β -carotene (provitamina A naturale), vitamina C, flavonoidi (antiossidanti vegetali), bilirubina, taurina, metionina, minerali come selenio, manganese e rame, ed acido urico. Infine, agiscono come antiossidanti anche le proteine plasmatiche (albumina, transferrina, ceruloplasmina) che sono presenti nel fluido extracellulare ed aumentano notevolmente in corso di infiammazione acuta. Quando le difese antiossidanti naturali risultano poco efficaci per deficit intrinseco individuale o perché superate dal carico ossidante, diventa necessario e razionale l'utilizzo di sostanze antiossidanti farmacologiche.

La ricerca farmacologica si è orientata sul GSH. Nei casi di deficit di glutatione o per necessità di aumentarne le concentrazioni per stress ossidativo, il GSH può essere somministrato per via endovenosa, tuttavia possiede emivita breve e non raggiunge il polmone. Oltre a ciò, sembra non sia sufficientemente trasportato nelle cellule animali e se in eccesso può essere fonte di radicali tiolici nello stress ossidativo.

Un'altra applicazione interessante

riguarda la somministrazione di precursori del GSH come la cisteina. Tuttavia, la cisteina viene rapidamente metabolizzata e trasformata in cistina che è neurotossica, per cui non è assolutamente utilizzata.

Al contrario, un ruolo cruciale nella prevenzione e terapia antiossidante, è dato dai farmaci mucoattivi: mucolitici e mucoregolatori. In particolare, soprattutto in campo polmonare, le prime e significative esperienze sono state date dalla N-acetilcisteina (NAC), composto donatore di gruppi sulfidrici (-SH) e di cisteina e farmaco noto da tempo come mucolitico ma che oramai dati della letteratura internazionale hanno confermato come dotato anche di attività antiossidante. Inoltre, tra i composti mucoregolatori, che agiscono alterando le caratteristiche biochimiche della secrezione cellulare di muco, una posizione di rilievo è svolta dalla carbocisteina (sale di lisina monoidrato), che ha evidenziato un notevole potenziale terapeutico antiossidativo. Tale molecola è stata studiata in laboratorio per l'attività antiossidante, dimostrando sia di poter ridurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno sia di stimolare la secrezione di glutatione ridotto al livello delle cellule dell'epitelio bronchiale.

Le linee guida internazionali della BPCO indicano che gli obiettivi del trattamento sono alleviare i sintomi, ridurre il numero di riacutizzazioni, limitare il declino della funzionalità respiratoria, migliorando la qualità di vita dei pazienti affetti. Tuttavia, una volta posta diagnosi di BPCO, si deve cercare di modificare la storia naturale della malattia e, a tale scopo, l'utilizzo di farmaci in grado di ridurre le riacutizzazioni e migliorare la sintomatologia, appare sempre più indicato.

La misura di prevenzione più importante resta indubbiamente evitare l'esposizione ai fattori di rischio, come il fumo di tabacco. Il fumo infatti, in aggiunta al documentato effetto cancerogeno, risulta essere purtroppo una fonte importante di radicali ossidanti ed un continuo e costante insulto infiammatorio, capace di innescare meccanismi degenerativi soprattutto

a livello polmonare. Su questa linea si pongono soprattutto i farmaci antiossidanti con proprietà mucoattive e soprattutto antiinfiammatorie, che hanno già trovato una sicura collocazione nelle linee guida di patologie respiratorie ostruttive e restrittive.

Inoltre, è il caso di sottolineare che una delle grandi sfide nella ricerca pneumologica è senz'altro quella di trovare degli indicatori, biologici e/o funzionali, che possono consentire una precoce individuazione dei soggetti, fumatori in primis, che dalla bronchite cronica semplice (BPCO stadio 0 delle linee guida GOLD) passano nel corso degli anni allo stadio 1 GOLD, andando così ad aumentare quel 25% di fumatori con ostruzione bronchiale più marcata (stadi 1-3 delle GOLD).



Infine, il nostro augurio è che anche questa raccolta di contributi scientifici pubblicati su Tabaccologia, possa in qualche modo risultare utile ad accrescere medici specialisti, generalisti ed altre figure professionali, sia nella pratica clinica giornaliera che nella ricerca scientifica più avanzata. ■

Mario Del Donno

[m.deldonno@ao-rummo.it]

Direttore U.O. di Pneumologia

A.O. "G. Rummo" Benevento,

Docente Scuola di Spec. Mal. App. Respiratorio

Università degli Studi di Napoli "Federico II,

Società Italiana di Tabaccologia-SITAB

Vincenzo Zagà

[redazione@tabaccologia.it]

U.O. di Pneumotisiologia Territoriale

Azienda USL di Bologna,

Società Italiana di Tabaccologia-SITAB