

# Le piccole vie aeree

## AZIONE E REAZIONE, DAL DANNO AL RIMODELLAMENTO

durata del ciclo respiratorio, mentre altre possono esserlo solo durante parte del ciclo (Figura 1). Alcune zone polmonari di conseguenza risulteranno completamente non ventilate ed altre mal ventilate in diversa misura creando così una alterazione dei rapporti fra ventilazione e perfusione<sup>5</sup>. A dimostrazione di ciò il rapporto CV/VC è correlato a riposo con la differenza alveolo-arteriosa per l'O<sub>2</sub><sup>6</sup>. Un ruolo fondamentale in questo fenomeno viene svolto dall'età<sup>5</sup>, infatti la CC ed il RV mostrano una spiccata dipendenza da essa. L'incremento della CC con l'età è espressione sia della perdita di ritorno elastico polmonare, sia della diminuita resistenza al collasso da parte delle vie aeree periferiche e poiché la CC aumenta con l'età più della FRC, nel tempo si osserva una progressiva riduzione della differenza FRC-CC ( $\Delta$ FRC-CC). In posizione seduta, la CC diventa maggiore della FRC ad un'età di circa 75 anni; in decubito supino, invece, la CC diventa maggiore della FRC molto più precocemente (~44 anni) a causa della riduzione della FRC gravità-dipendente. La riduzione della  $\Delta$ FRC-CC con l'età rende gli anziani più suscettibili alla chiusura ed alla EFL a volume corrente delle vie aeree, soprattutto in posizione supina. Di conseguenza, sono sufficienti riduzioni della FRC e/o aumenti della CC molto più modesti per provocare squilibri del rapporto ventilazione perfusione nei cardiopatici anziani piuttosto che in quelli giovani<sup>4</sup>. Inoltre la ventilazione è legata ai livelli di pressione nel piccolo circolo e all'edema interstiziale che stimola i J receptors polmonari. In queste condizioni i pazienti tendono a ridurre il volume corrente e ad aumentare la frequenza respiratoria con un aumento della ventilazione dello spazio morto ( $V_D/V_T$ ), peraltro già incrementato per alterazione dei rapporti regionali ventilazione-perfusione e ventilazione-diffusione per ristagno di fluidi negli spazi peribronchiali delle piccole vie aeree<sup>5-7</sup>. Va da ultimo ricordato che in posizione supina<sup>6</sup> e durante esercizio fisico<sup>7</sup> proprio alla comparsa di EFL si correla la presenza di dispnea.

### Bibliografia

1. Demedts M, Sniderman A, Utz G, et al. *Lung volumes including closing volume, and arterial blood gas measurements in acute ischaemic left heart failure*. Bull Physiopathol Respir 1974; 10:11-25.
2. Collins JV, Clark TJK, Brown J. *Airway function in healthy subjects and patients with left heart disease*. Clin Sci Mol Med 1975; 49:217-28.
3. Agostoni PG, Cattadori G, Guazzi M, et al. *Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patients with heart failure*. Am Heart J 2000; 140:e24.
4. Torchio R, Gulotta C, Greco-Lucchina P, et al. *Orthopnea and tidal expiratory flow-limitation in chronic heart failure*. Chest 2006;130; 472-9.
5. Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. *Closing volume: a reappraisal (1967-2007)*. Eur J Appl Physiol 2007; 99:567-83.
6. Torchio R, Gulotta C, Greco-Lucchina P, et al. *Closing capacity and gas exchange in chronic heart failure*. Chest 2006; 129:1330-6.
7. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, et al. *Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation*. J Appl Physiol 2002; 92:1409-16.

## Biomeccanismi cellulari nella BPCO

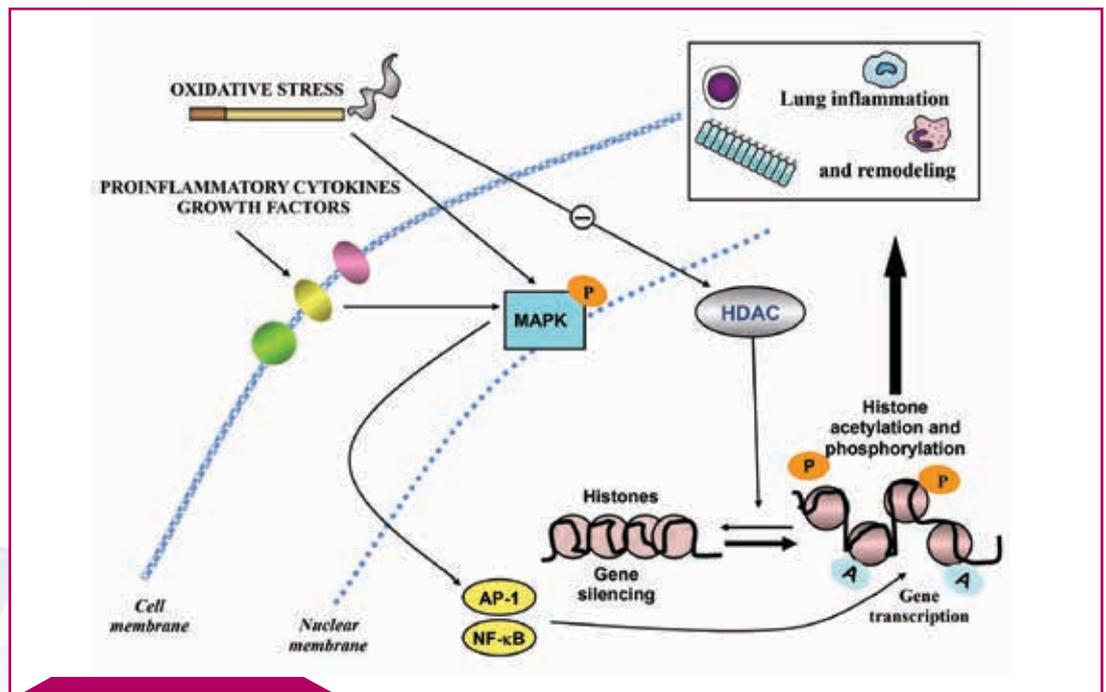
La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da una persistente infiammazione delle vie aeree e del parenchima polmonare, che si intensifica ulteriormente durante le riacutizzazioni della malattia. Inoltre, questo processo flogistico può estendersi dall'apparato respiratorio all'ambito sistemico, contribuendo così ad aggravare le molteplici comorbidità associate alla BPCO. In tale contesto, un ruolo fondamentale è svolto dallo stress ossidativo conseguente all'azione nociva del fumo di sigaretta, della combustione delle biomasse e dell'inquinamento atmosferico<sup>1</sup>. Nella BPCO, lo sviluppo e la progressione dello stress ossidativo sono notevolmente favoriti dal deficit funzionale dei sistemi antiossidanti e soprattutto dalla scarsa attività del fattore trascrizionale Nrf2 ("nuclear erythroid-related factor-2"), che coordina la trascrizione di numerosi geni codificanti sostanze antiossidanti. In particolare, lo stress ossidativo è significativamente implicato nel reclutamento e nell'attivazione di molteplici popolazioni cellulari immuno-flogistiche, quali cellule dendritiche, monociti/macrofagi, granulociti neutrofili

### Girolamo Pelaia

Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

ed eosinofili e linfociti T e B. Nella BPCO, le alterazioni patologiche associate allo stress ossidativo comprendono l'attivazione di geni proinfiammatori codificanti varie citochine e chemochine, l'accelerazione dell'invecchiamento cellulare polmonare, le risposte immunopatologiche ed autoimmunitarie e la riduzione dell'efficacia terapeutica dei corticosteroidi <sup>1</sup>. Molti degli effetti innescati dallo stress ossidativo conseguono ad interferenze sulle funzioni di sistemi enzimatici coinvolti nell'attivazione di importantissimi fattori trascrizionali, quali "nuclear factor- $\kappa$ B" (NF- $\kappa$ B) ed "activator protein-1" (AP-1). In tale contesto, un ruolo centrale è svolto dalle disfunzioni delle istone-deacetilasi ("histone deacetylases" – HDAC) e dall'iperattivazione del sottogruppo p38 delle "mitogen-activated protein kinases" (MAPK) (Figura 1).

Lo stress ossidativo riduce notevolmente l'attività e l'espressione della HDAC2 attraverso la stimolazione dell'isoforma  $\beta$  della fosfoinositide 3-kinasi (PI3K $\beta$ ) e mediante la nitrosilazione dei residui di tirosina del sito attivo istone-deacetilante, indotta dal perossinitrito derivante dalla reazione dell'anione superossido con l'ossido nitrico <sup>2</sup>. La conseguente inattivazione della HDAC2 e la sua degradazione proteolitica, unitamente all'attivazione delle istone acetil-transferasi ("histone acetyltransferase" – HAT), determina l'acetilazione degli istoni associati alla cromatina nucleare, con conseguente srotolamento e despiralizzazione del DNA genomico, cui consegue



**FIGURA 1**

*Effetti molecolari dello stress ossidativo.*

*Lo stress ossidativo innescato dal fumo di sigaretta e dall'inquinamento atmosferico attiva le MAPK ("mitogen-activated protein kinases") ed inibisce le HDAC ("histone deacetylases"), favorendo quindi l'attivazione dei fattori trascrizionali AP-1 e NF- $\kappa$ B e la conseguente stimolazione dei geni proinfiammatori.*

l'esposizione delle specifiche sequenze nucleotidiche con le quali interagiscono rispettivamente NF- $\kappa$ B ed AP-1 (Figura 1). Oltre a favorire l'attivazione dei processi infiammatori, il deficit di HDAC2 può anche compromettere la risposta terapeutica ai corticosteroidi, la cui azione antiflogistica è strettamente connessa al reclutamento ed all'attivazione delle HDAC.

Inoltre, lo stress ossidativo induce l'attivazione della MAPK p38, la cui attività è innescata da una progressiva cascata di fosforilazioni sequenziali. Nella sua forma fosforilata attiva, la MAPK p38 partecipa alla stimolazione di NF- $\kappa$ B ed AP-1, e catalizza anche la fosforilazione degli istoni, favorendo così la loro acetilazione (fosfo-acetilazione istonica) (Figura 1). Nei pazienti con BPCO, l'espressione della forma fosforilata attiva della MAPK p38, che si rileva soprattutto a livello dei macrofagi alveolari e dei linfociti T presenti nei setti interalveolari, aumenta progressivamente in

# Le piccole vie aeree

## AZIONE E REAZIONE, DAL DANNO AL RIMODELLAMENTO

rapporto al peggioramento della limitazione del flusso aereo<sup>3</sup>. In realtà, i corticosteroidi possono defosforilare ed inattivare la MAPK p38 attraverso l'induzione della trascrizione di una specifica fosfatasi delle MAPK, denominata MKP-1 ("MAPK phosphatase-1"). Purtroppo, però, in condizioni di intenso stress ossidativo la MAPK p38 iperattivata fosforila il recettore dei glucocorticoidi inibendone così la migrazione dal citoplasma al nucleo della cellula, fenomeno essenziale per l'attuazione degli effetti biologici e farmacologici di questi ormoni. Pertanto, una eccessiva attività della MAPK p38 contribuisce alla diminuzione della risposta terapeutica ai corticosteroidi, che si manifesta in molti pazienti affetti da BPCO.

In base a tali considerazioni, è evidente che l'approfondimento delle conoscenze relative ai biomeccanismi cellulari e molecolari della BPCO può delineare lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche finalizzate alla riduzione dello stress ossidativo, al ripristino dell'attività delle HDAC e della sensibilità ai corticosteroidi, ed all'inibizione della PI3K $\alpha$  e della MAPK p38<sup>4</sup>. Ciò potrà quindi contribuire a migliorare il trattamento di questa malattia, con l'auspicio che i progressi della ricerca clinica e di base si traducano presto in significativi miglioramenti della qualità di vita e della sopravvivenza dei pazienti con BPCO.

### Bibliografia

1. Barnes PJ. *Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Chest Med 2014; 35:71-86.
2. Ito K, Hanazawa T, Tomita K, et al. *Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL-8 gene expression: role of tyrosine nitration*. Biochem Biophys Res Comm 2004; 315:240-5.
3. Renda T, Baraldo S, Pelaia G, et al. *Increased activation of p38 MAPK in COPD*. Eur Respir J 2008; 31:62-9.
4. Barnes PJ. *New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease*. Nat Rev Drug Discov 2013; 12:543-59.

## Fenotipi dell'asma bronchiale

Recentemente è stato sottolineato che l'asma "non è una singola malattia ma piuttosto una serie di diverse e complesse malattie, con ampie aree di sovrapposizione, o fenotipi, ognuno definito da una particolare interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali"<sup>1,2</sup>. Sally Wenzel, in una revisione del 2014, afferma che "il termine asma è destinato a diventare obsoleto e verrà sostituito da vari termini che indicheranno in modo più specifico il meccanismo patogenetico associato alla malattia"<sup>3,4</sup>.

La sostituzione del termine asma con termini che possano indicare degli specifici fenotipi caratterizzati da un particolare meccanismo patogenetico (endotipi) è però ancora molto lunga e complessa e le tappe necessarie si possono così sintetizzare: A) individuazione dei fenotipi clinici, B) individuazione dei fenotipi molecolari, C) definizione degli endotipi.

### A) Fenotipi clinici

La cosiddetta fenotipizzazione clinica parte dall'individuazione di una caratteristica clinico-funzionale-biologica ritenuta caratterizzante e particolarmente importante in un certo gruppo di pazienti. Utilizza pertanto una definizione a priori con un approccio di tipo top down che prende avvio da un'ipotesi candidato basata su osservazioni cliniche. I fenotipi clinici più comunemente individuati sono riportati nella Tabella 1<sup>1-4</sup>.

L'approccio clinico basato sull'ipotesi candidato presenta però degli importanti limiti dovuti al fatto che i diversi fenotipi sono basati su modelli a priori (scelta di esperti) e sull'osservazione clinica che enfatizza un solo aspetto dell'asma, anche se ritenuto prevalente; inoltre esistono ampie aree di sovrapposizione che generano incertezza circa la classificazione dei pazienti. Ad esempio un asmatico ASA sensibile può essere classificato come tale oppure compreso nel fenotipo dell'asma ad insorgenza tardiva, o di quella eosinofila, o con ostruzione non reversibile o non allergica (intrinseca). Recentemente, proprio per superare la soggettività di questo approccio,

**Adriano Vaghi**  
**Noemi Grassi**  
**Francesco Bini**

UO Pneumologia  
AO Salvini Garbagnate  
Milanese (MI)