

Antonio Moffa<sup>1</sup>, Rossana Giancaspro<sup>1</sup>, Valeria Fiore<sup>1</sup>, Andrea Costantino<sup>2</sup>, Valentina Grimaldi<sup>3</sup>, Vittorio Rinaldi<sup>2</sup>, Michele Cassano<sup>1</sup>, Manuele Casale<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unità di Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Foggia; <sup>2</sup> Unità di Otorinolaringoiatria, UOS-Terapie Integrate in Otorinolaringoiatria, Università Campus Biomedico di Roma; <sup>3</sup> Pediatria di Famiglia, Asl RM2, Roma

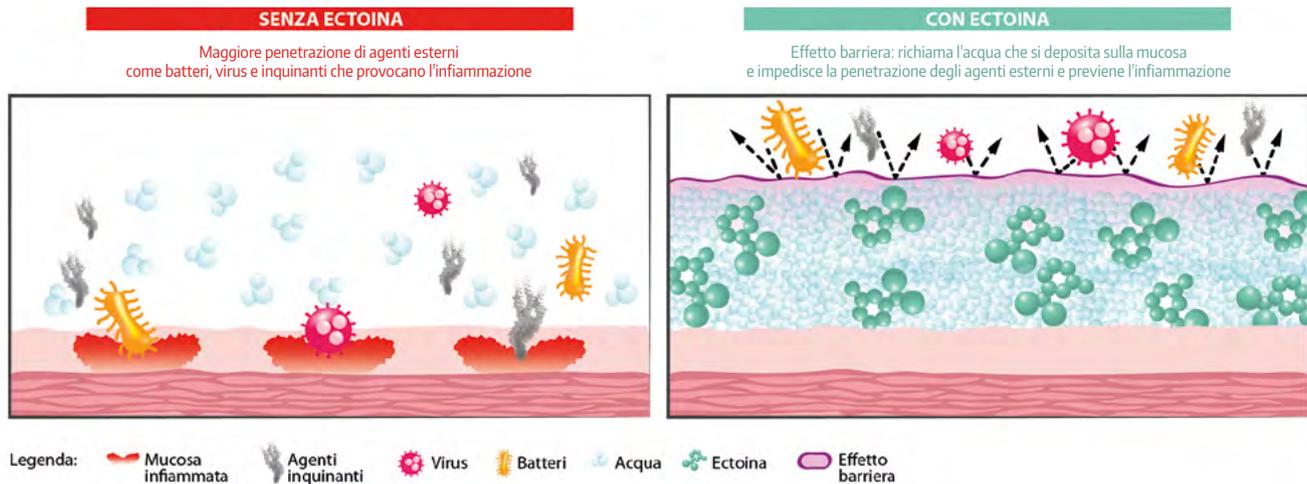
# Gli effetti della somministrazione topica di ectoina a livello delle alte vie aeree

## INTRODUZIONE

La toilette delle cavità nasali rappresenta una pratica sempre più consigliata sia nella prevenzione sia nel trattamento delle patologie infiammatorie acute e croniche del distretto rino-sinusale, specialmente in ambito pediatrico. Purtroppo nei piccoli pazienti la toilette spontanea delle cavità nasali risulta difficoltosa perché spesso questi non sono in grado di soffiarsi adeguatamente il naso. L'abnorme accumulo di essudato, catarrale o mucopurulento, può favorire l'insorgenza di processi flogistici sia locoregionali, come otiti, rinosinusiti, sia a distanza, come laringiti, tracheo-bronchiti, polmoniti, sindrome rino-bronchiale, con ripercussioni notevoli per la salute dei bambini e con costi esorbitanti per il sistema sanitario. I lavaggi nasali rivestono quindi un ruolo fondamentale. Questi, infatti, consentono di "pulire" le fosse nasali liberandole da muco, croste, detriti cellulari e da vari contaminanti dell'aria, come i comuni allergeni e patogeni. Le soluzioni saline comunemente impiegate possono essere sterili oppure contenere acqua di mare o proveniente da sorgenti termali, o possono essere arricchite di elementi naturali aggiuntivi sfruttandone il ruolo terapeutico aggiuntivo (antiallergico, antiossidante, antinfiammatorio). Tra queste molecole l'ectoina sta suscitando un notevole interesse clinico per la presenza di diversi studi che ne esaltano la sua efficacia per il trattamento delle comuni affezioni flogistiche delle alte vie aeree.

L'ectoina (acido 2-metil-3,4,5,6-tetraidropirimidino-4-carbossilico) è una molecola organica a basso peso

molecolare prodotta da alcuni batteri alofili<sup>1,4</sup>. Nello specifico, si tratta di un amminoacido ciclico identificato per la prima volta nel batterio *Halorhodospira halochloris*. Quest'ultimo appartiene a un particolare gruppo di batteri chiamati "estremofili" che, grazie alla produzione di ectoina e di altre molecole, riescono a fronteggiare condizioni ambientali sfavorevoli, come le alte o le basse temperature, gli ambienti secchi o quelli a elevata salinità e l'esposizione a radiazioni ultraviolette<sup>5</sup>. A oggi i meccanismi d'azione dell'ectoina non sono ancora del tutto noti. Secondo molti studi l'ectoina lavora secondo due principali modelli: l'"idratazione preferenziale" e l'"esclusione preferenziale" (Fig. 1). Secondo il modello dell'"idratazione preferenziale", l'ectoina si comporta come una molecola osmoregolatrice, richiamando acqua e formando una vera e propria "capsula" idratante protettiva attorno alla cellula, in particolar modo a livello delle principali macromolecole biologiche della parete cellulare, come i lipidi e le proteine, promuovendone conformazioni termodinamicamente più stabili<sup>6</sup>. Il modello dell'"esclusione preferenziale" invece prevede che l'ectoina esplichi la sua azione prevalentemente a livello extracellulare, minimizzando la superficie esposta delle principali macromolecole biologiche, in particolare delle proteine, contribuendo di fatto alla loro stabilità e idratazione<sup>7,8</sup>. L'ectoina dunque risulta "esclusa" dall'interazione tra le molecole d'acqua e le strutture proteiche<sup>9</sup>. Questa molecola non agisce tuttavia solo come molecola osmoregolatrice, ma è anche in grado di pro-

**Figura 1.****Modello di azione dell'ectoina.**

teggere le singole componenti cellulari e l'intera cellula dall'attacco di agenti esterni, svolgendo un'importante azione antinfiammatoria. Infatti, studi in vitro condotti su tessuto polmonare di ratto hanno osservato come l'ectoina sia in grado di ridurre la risposta infiammatoria su base neutrofila indotta dall'esposizione di nano-particelle di carbonio che simulano un'esposizione occupazionale e/o ambientale al fumo di sigaretta o ai comuni inquinanti ambientali, con una riduzione dell'attivazione della protein chinasi mitogenica attivata (MAPK) e dell'espressione di IL-8<sup>10</sup>. L'effetto protettivo dell'ectoina non deriva dalla sua diretta interazione con le nano particelle di carbonio, ma dalla sua capacità di richiamare molecole d'acqua che, interponendosi tra le nano particelle e la mucosa delle vie aeree, impediscono l'ingresso delle particelle e bloccano il conseguente innesco della cascata infiammatoria. A sostegno di quanto detto, tale effetto si registra solo quando l'ectoina è somministrata prima dell'esposizione alle nano particelle, condizione fondamentale per consentire la formazione di quella "capsula" idratante a livello della mucosa. L'ectoina potrebbe quindi essere sfruttata nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o da asma bronchiale, condizioni cliniche molto frequenti specialmente nella popolazione anziana, caratterizzate da un quadro infiammatorio cronico con una spiccata componente neutrofila<sup>11</sup>. L'infiammazione cronica a livello del tessuto polmonare e bronchiale porta col

tempo alla distruzione e al rimodellamento dei tessuti, con conseguente sviluppo dell'enfisema e del quadro di BPCO. Questo processo è caratterizzato dal rilascio di citochine e chemochine infiammatorie che sostengono l'attivazione dei neutrofili, innescando un circolo vizioso con continuo reclutamento di nuovi neutrofili ed esacerbazione dello stress ossidativo. Tale infiammazione cronica promuove l'effetto antiapoptotico dei neutrofili con l'inevitabile persistere del danno cellulare. In un recente studio in vitro<sup>12</sup>, è stato osservato come l'ectoina sia in grado di contrastare tale effetto antiapoptotico "spegnendo" questa reazione neutrofila. Nello specifico, la cascata di segnalazione cellulare innescata dalle nano particelle coinvolge PI3-K e Akt<sup>13</sup>. Sembra che l'ectoina agendo a livello del bilayer lipidico, dove iniziano questi meccanismi, porti a una riduzione dei segnali di Akt, suggerendo che questa via accoppiata alla membrana sia il bersaglio d'azione dell'ectoina<sup>14</sup>.

Considerate dunque le sue spiccate proprietà osmoregolatrici e antinfiammatorie, l'ectoina è stata impiegata in diversi ambiti clinici, come la dermatologia, l'oculistica e, più recentemente, l'otorinolaringoiatria, con promettenti ed entusiasmanti risultati.

**USI CLINICI**

Attualmente l'ectoina è ampiamente utilizzata in dermatologia. Negli ultimi anni, infatti, sono state realizzate diverse formulazioni topiche a base di ectoina con inte-

ressanti effetti su alcune frequenti patologie dermatologiche, tra cui la dermatite atopica (DA) <sup>15-17</sup>. Quest'ultima è una comune patologia infiammatoria cronica cutanea, il cui sintomo predominante è il prurito, trattata con prodotti a base di corticosteroidi. Le emulsioni cosmetiche contenenti ectoina hanno la capacità di proteggere e migliorare la barriera cutanea promuovendo la realizzazione di un ambiente umido, con una riduzione significativa della severità clinica e della sintomatologia dei pazienti affetti da forme lievi a moderate di DA <sup>18</sup>. Inoltre, molti trial clinici hanno confermato la totale assenza di effetti collaterali di tale molecola, supportandone l'utilizzo per lunghi periodi di tempo come spesso richiesto nei pazienti affetti da DA. Un altro campo in cui sono stati utilizzati prodotti a base di ectoina è l'oculistica. In particolare questa molecola è stata impiegata come additivo nella terapia della *Dry Eye Syndrome* (sindrome dell'occhio secco). Infatti, l'utilizzo di prodotti topici a base di ectoina, applicati sulla superficie oculare, sembra essere in grado di garantire una maggiore fluidificazione del biofilm lacrimale, con conseguente riduzione della secchezza oculare, sintomo cardine di questa patologia <sup>19</sup>. Con l'intento di sfruttare le sue proprietà idratanti e antinfiammatorie, è stata sfruttata anche per il trattamento dei sintomi oculari della rino-congiuntivite allergica (RCA) mediante preparazione di gocce oculari <sup>20</sup>.

## ECTOINA E OTORINOLARINGOIATRIA: APPLICAZIONI E POSSIBILI SCENARI

Negli ultimi anni l'ectoina è stata utilizzata anche in ambito otorinolaringoiatrico, suscitando interesse e curiosità tra gli addetti ai lavori. Questa sostanza è stata proposta, infatti, per il trattamento topico delle più comuni affezioni flogistiche delle alte vie aeree, tra cui rinite secca, la RCA e le faringo-laringiti acute.

La **rinite secca** è una condizione clinica caratterizzata da sensazione di secchezza nasale, frequentemente associata a prurito e bruciore nasale e abbondante formazione di croste, eventualmente accompagnati dallo sviluppo di cacosmia e/o iposmia ed episodi di epistassi. Uno studio clinico condotto su 80 pazienti affetti da rinite secca trattati con spray nasale a base di ectoina, ha evidenziato un'importante riduzione della sintomatologia ostruttiva respiratoria nasale, parallelamente a un miglio-

ramento del quadro clinico obiettivo e a una riduzione delle crostosità presenti a livello delle fosse nasali <sup>7</sup>.

Due recenti trial clinici <sup>9,21</sup> hanno evidenziato come l'ectoina sia in grado di migliorare i sintomi dei pazienti affetti da **faringiti e laringiti acute**, come ad esempio la faringodinia, la tosse, l'odinofagia e la raucedine. Questi trial hanno ottenuto risultati abbastanza sovrapponibili sebbene la modalità di somministrazione dell'ectoina fosse differente: in uno studio è stato utilizzato uno spray orale, nell'altro delle pastiglie con rilascio graduale della stessa molecola a livello mucosale. Sicuramente i risultati più interessanti dell'applicazione di prodotti a base di ectoina sono stati registrati per la **RCA**. In particolare, Uwe Sonnemann et al. <sup>22</sup> hanno confrontato gli effetti della somministrazione di uno spray nasale a base di ectoina con uno a base di beclometasone in 50 pazienti affetti da RA per 14 giorni. In particolare, 25 pazienti hanno utilizzato uno spray nasale a base di ectoina (concentrata al 2%, uno spruzzo per narice per tre volte al giorno), mentre 25 pazienti uno spray nasale a base di beclometasone (concentrato allo 0,05%, due spruzzi per narice per due volte al giorno). Durante il periodo di trattamento, i pazienti e i medici hanno valutato sia i singoli sintomi sia la sintomatologia respiratoria nasale globale (ostruzione respiratoria nasale, starnutazione, rinorrea e prurito nasale), l'efficacia, la tollerabilità di entrambi i trattamenti. I pazienti, inoltre, hanno completato il questionario sulla qualità di vita. Alla fine del trattamento, i medici hanno osservato una riduzione della sintomatologia respiratoria nasale globale in entrambi i gruppi di trattamento rispetto al valore basale, mentre i pazienti hanno osservato un miglioramento solo dopo trattamento con beclometasone. Gli autori non hanno confermato la non inferiorità del trattamento con ectoina rispetto al beclometasone. Dall'analisi dei singoli sintomi i pazienti hanno evidenziato una riduzione della rinorrea nel gruppo trattato con beclometasone rispetto al gruppo trattato con ectoina. Non sono state evidenziate differenze sulla qualità di vita da parte dei pazienti. Dall'analisi dei singoli sintomi dei medici è stata evidenziata una riduzione del prurito nasale nel gruppo trattato con beclometasone rispetto al gruppo trattato con ectoina. Infine, i pazienti e i medici hanno

valutato la tollerabilità dei prodotti simili da "bene" a "molto bene" senza differenze. Inoltre, l'efficacia valutata dai medici e dai pazienti è aumentata significativamente nel periodo di trattamento nel gruppo con belocmetasone rispetto al gruppo con ectoina.

Ancora, Nina Werkhäuser et al.<sup>20</sup> hanno valutato gli effetti della somministrazione topica di ectoina nei pazienti affetti da RCA in due studi. Nel primo studio, sono stati reclutati 48 pazienti, di cui 22 hanno ricevuto spray nasale e gocce oculari a base di ectoina (una goccia per occhio e uno spruzzo per narice per 4 volte al giorno) e 26 pazienti hanno ricevuto gocce oculari e spray nasale a base di azelastina (una goccia per occhio e uno spruzzo per narice per 2 volte al giorno) per un totale di 7 giorni. I pazienti e i medici hanno valutato i singoli sintomi e la sintomatologia respiratoria nasale globale (ostruzione nasale, starnutazione, rinorrea e prurito nasale) e quella oculare (congiuntivite, lacrimazione e prurito oculare), l'efficacia e la tollerabilità del trattamento. I medici e i pazienti hanno osservato una riduzione della sintomatologia respiratoria nasale e oculare globale rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento, raggiungendo una significatività statistica solo nella valutazione condotta dei medici. Inoltre, pazienti e medici hanno osservato un miglioramento dell'efficacia e della tollerabilità in entrambi i gruppi senza differenze significative. La compliance era buona in entrambi i gruppi senza registrare alcuna differenza. Nel secondo studio invece sono stati reclutati 50 pazienti: 25 pazienti hanno ricevuto spray nasale a base di ectoina (uno spruzzo per 5 volte al giorno), mentre 25 pazienti hanno ricevuto spray nasale a base di acido cromoglicico (uno spruzzo per 4 volte al giorno). Dopo 7 giorni, i pazienti sono passati all'altro gruppo di trattamento. I medici e i pazienti hanno valutato la sintomatologia respiratoria nasale e oculare, la tollerabilità e l'efficacia. La compliance invece è stata valutata solo dai medici. La sintomatologia respiratoria nasale valutata dai medici e dai pazienti era significativamente migliorata in entrambi i gruppi per tutti i 14 giorni di trattamento. La sintomatologia oculare valutata dai pazienti invece migliorava significativamente per tutti i 14 giorni solo nel gruppo trattato con ectoina, mentre nella valutazione dei medici migliorava per tutti

i 14 giorni. L'efficacia è stata valutata da "buona" a "soddisfacente" senza differenze significative. La tollerabilità valutata dai medici e dai pazienti era significativamente migliorata dopo i 7 giorni di trattamento con ectoina rispetto al trattamento con acido cromoglicico. La compliance è stata valutata molto buona dai medici senza differenze significative.

In nessuno di questi studi sopra citati non è stato riscontrato alcun effetto collaterale riconducibile all'utilizzo di ectoina e di conseguenza si è registrata un'ottima compliance e aderenza al trattamento.

Il device maggiormente utilizzato è lo spray nasale e orale, che consente una maggiore distribuzione del prodotto a livello locale, aumentando l'efficacia del trattamento.

## CONCLUSIONI

L'ectoina rappresenterebbe quindi una nuova e interessante molecola da utilizzare non solo per il trattamento topico delle comuni affezioni flogistiche della mucosa delle alte vie aeree, ma anche per la detersione e il lavaggio quotidiano delle fosse nasali. Essa esercita, infatti, un importante effetto protettivo di "barriera", richiamando acqua che, depositandosi sulla superficie cellulare, impedisce la penetrazione degli agenti esterni, come batteri, virus e inquinanti, prevenendo l'innescò della cascata infiammatoria. Richiamando molecole d'acqua, l'ectoina sostiene l'idratazione e il trofismo cellulare. Trattandosi di una sostanza naturale, scevra di effetti collaterali, si presta a essere utilizzata per lunghi periodi di tempo e, quindi, anche per l'igiene quotidiana delle fosse nasali, come fortemente richiesto in ambito pediatrico. Tale molecola potrebbe avere quindi un potenziale utilizzo in pediatria nella prevenzione delle infezioni delle alte vie aeree, favorendone un'adeguata detersione e idratazione delle fosse nasali.

È sempre bene chiarire come l'ectoina non può in alcun modo sostituire il trattamento a base di corticosteroidi di molte condizioni naso sinusali, ma potrebbe rappresentarne un valido ausilio al fine di ridurre l'utilizzo e evitare la comparsa di effetti collaterali, specialmente per quelle malattie croniche che necessitano di essere trattate per lunghi periodi di tempo. Infine, la sua spiccata azione idratante potrebbe essere utilizzata

per tutte quelle patologie caratterizzate da secchezza della mucosa orale, oculare e nasale, come la *Dry Eye Syndrome* e la rinite sicca, al fine di garantire un'adeguata idratazione dei tessuti.

Il medico (otorino e pediatra), dovrebbe "cucire" su misura la terapia del paziente, scegliendo di volta in volta non solo la molecola e la soluzione da erogare, ma anche il device nasale più idoneo. È doveroso ricordare come sebbene lo spray rappresenti il device nasale maggiormente utilizzato nella comune pratica clinica, in quanto comodo e facile da utilizzare, produce particelle di diametro medio di circa 50 µm, troppo grandi per raggiungere omogeneamente la mucosa del distretto rino-sinusale, raggiungendo prevalentemente le zone più anteriori e basse delle fosse nasali. Per poter arrivare alle porzioni più alte e posteriori delle cavità nasali, compreso il complesso osteomeatale, sito cruciale per il drenaggio sinusale, è necessaria una nebulizzazione con particelle di dimensioni tra i 10 e 20 micron, garantita solo dai nebulizzatori.

Ulteriori studi su più ampia scala saranno necessari per valutare gli effetti della somministrazione topica di questa sostanza a livello del distretto rino-sinusale, nella prevenzione e nella riduzione della sintomatologia dei più frequenti episodi flogistici delle alte vie aeree.

## Bibliografia

- 1 Gelardi M, Mappa L, Fiorella ML, et al. *Gli strumenti*. *Pneumologia Pediatrica* 2003;3:8-14.
- 2 Roberts MF. *Organic compatible solutes of halotolerant and halophilic microorganisms*. *Saline Systems* 2005;1:5.
- 3 Galinski EA. *Compatible solutes of halophilic eubacteria: molecular principles, water-solute interaction, stress protection*. *Experientia* 1993;49:487-96.
- 4 Galinski EA, Pfeiffer HP, Trüper HG. *1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid. A novel cyclic amino acid from halophilic phototrophic bacteria of the genus Ectothiorhodospira*. *Eur J Biochem* 1985;149:135-9.
- 5 Lippert K, Galinski EA. *Enzyme stabilization by ectoine-type compatible solutes: protection against heating, freezing and drying*. *Appl Microbiol Biotechnol* 1992;37:61-5.
- 6 Arakawa T, Timasheff SN. *The stabilization of proteins by osmolytes*. *Biophys J* 1985;47:411-4.
- 7 Sonnemann U, Scherner O, Werkhäuser N. *Treatment of rhinitis sicca anterior with ectoine containing nasal spray*. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014:273219.
- 8 Harishchandra RK, Wulff S, Lentzen G, et al. *The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes*. *BiophysChem* 2010;150:37-46.
- 9 Dao VA, Overhagen S, Bilstein A, et al. *Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:775-83.
- 10 Sydlík U, Gallitz I, Albrecht C, et al. *The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:29-35.
- 11 Beeh KM, Beier J. *Handle with care: targeting neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease and severe asthma?* *Clin Exp Allergy* 2006;36:142-57.
- 12 Sydlík U, Peuschel H, Paunel-Görgülü A, et al. *Recovery of neutrophil apoptosis by ectoine: a new strategy against lung inflammation*. *Eur Respir J* 2013;41:433-42.
- 13 Klein JB, Rane MJ, Scherzer JA, et al. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor delays neutrophil constitutive apoptosis through phosphoinositide 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways*. *J Immunol* 2000;164:4286-91.
- 14 Harishchandra RK, Wulff S, Lentzen G, et al. *The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes*. *Biophys Chem* 2010;150:37-46.
- 15 Buenger J, Driller H. *Ectoin: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging*. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:232-7.
- 16 Graf R, Anzali S, Buenger J, et al. *The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant*. *Clin Dermatol* 2008;26:326-33.
- 17 Bunger J. *Ectoin added protection and care for the skin*. *Eurocosmetics* 1999;3:22-4.
- 18 Heinrich U, Garbe B, Tronnier H. *In vivo assessment of Ectoin: a randomized, vehicle-controlled clinical trial*. *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20:211-8.
- 19 Dwivedi M, Backers H, Harishchandra RK, et al. *Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layer and the effect of ectoine. Part A: natural meibomian lipid films*. *Biochim Biophys Acta* 2014;1838:2708-15.
- 20 Werkhäuser N, Bilstein A, Sonnemann U. *Treatment of allergic rhinitis with ectoine containing nasal spray and eye drops in comparison with azelastine containing nasal spray and eye drops or with cromoglycic Acid containing nasal spray*. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014, 176597.
- 21 Müller D, Lindemann T, Shah-Hosseini K, et al. *Efficacy and tolerability of an ectoine mouth and throat spray compared with those of saline lozenges in the treatment of acute pharyngitis and/or laryngitis: a prospective, controlled, observational clinical trial*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:2591-7.
- 22 Sonnemann U, Möller M, Bilstein A. *Noninterventional open-label trial investigating the efficacy and safety of ectoine containing nasal spray in comparison with beclomethasone nasal spray in patients with allergic rhinitis*. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014:297203.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.