

Il ruolo delle infezioni virali nelle riacutizzazioni del paziente asmatico

Elisabetta Pace¹
Serena Di Vincenzo¹
Alessia Verduri²

Il decorso clinico dell'asma bronchiale è contraddistinto da episodiche riacutizzazioni.¹ Detti episodi sono caratterizzati da peggioramento dei sintomi respiratori: dispnea, respiro sibilante, tosse e ipersecrezione mucosa. Tali sintomi in alcuni casi possono associarsi anche a un deterioramento funzionale con alterazioni spirometricamente apprezzabili. La qualità di vita del paziente asmatico e dei suoi familiari peggiora nel corso di una riacutizzazione e il ricorrere di questi episodi contribuisce in modo rilevante al carico sociale dell'asma bronchiale in termini di costi diretti e indiretti. Evidenze epidemiologiche dimostrano che le riacutizzazioni asmatiche sono indotte dall'esposizione a insulti esogeni: aero-allergeni, infezioni virali o ossidanti ambientali.¹

A tal proposito le infezioni virali respiratorie sono causa di circa l'80% delle riacutizzazioni asmatiche che richiedono

ospedalizzazione e di queste forme gravi di riacutizzazione circa il 63% ricade in area pediatrica. Fra i virus isolati dalle secrezioni delle vie aeree di asmatici nel corso di una riacutizzazione prevalgono i picornavirus seguiti dai coronavirus, quindi i virus influenzali, parainfluenzali e il virus respiratorio sinciziale.

Fra i picornavirus, il **rhinovirus** (RV) è la tipologia di virus più frequentemente riscontrata nelle secrezioni delle vie aeree del paziente asmatico in corso di riacutizzazione. Esistono tre specie di RV: A, B e C.² Il tipo A infetta la cellula ospite impiegando un recettore appartenente alla famiglia delle lipoproteine a bassa densità (LDLR). Il RV-B infetta le cellule attraverso la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1), invece il recettore che media l'infezione per il RV-C appartiene alla famiglia delle caderine.

Nell'ambito dei RV, RV-A e RV-C sono le tipologie di virus più frequentemente associate alle riacutizzazioni asmatiche anche molto gravi e a rischio vita.

L'epitelio delle vie aeree gioca un ruolo determinante nel coordinamento del-

¹ Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Palermo elisabetta.pace@irib.cnr.it

² Policlinico di Modena-Università di Modena e Reggio Emilia

le risposte anti-virali. Le cellule epiteliali rappresentano la prima barriera per la risposta a virus, aero-allergeni e inquinanti. L'intrappolamento nel muco degli agenti tossici inalati e la loro eliminazione attraverso l'attività mucociliare rappresenta il primo meccanismo di protezione delle vie aeree. Oltre questo meccanismo barriera, l'epitelio della mucosa respiratoria innesca meccanismi più complessi che ripristinano l'omeostasi tissutale attraverso l'attivazione di meccanismi di trasduzione del segnale e di regolazione dell'espressione di geni e proteine, i quali, da una parte, orchestrano le risposte immuni innate e adattative, mentre dall'altra coordinano i fenomeni riparativi su eventuali danni epiteliali.

L'iniziale risposta immune evocata dall'infezione da RV si determina dopo che l'RNA virale rilasciato nel citoplasma della cellula infetta interagisce con i *toll-like receptors* (TLRs). A seguito dell'attivazione di questi recettori si osserva un incremento della produzione di mucine, infiltrazione di leucociti, rilascio di istamina e induzione della transizione mesenchimale dell'epitelio, fenomeno di cruciale rilevanza nel processo di rimodellamento delle vie aeree. Si osserva, inoltre, il rilascio nel sangue di chemochine e citochine, fra le quali hanno un ruolo rilevante gli interferoni di tipo I e III in quanto fondamentali per indurre apoptosi e quindi eliminazione delle cellule infette. Nelle vie aeree del paziente asmatico allergico infetto da RV si determina un'interazione fra allergeni e citochine rilasciate dall'epitelio che amplifica le risposte innate e le risposte di tipo Th2 con conseguente incremento paradossale della eosinofilia e ulteriore deterioramento clinico e funzionale. Un recente lavoro³ ha dimostrato che, nelle vie aeree di soggetti asmatici dopo infezione sperimentale da

RV, oltre a un incremento di interferoni e di citochine interferone-dipendenti come IP-10 (*interferon gamma-induced protein-10*), si osserva un incremento di IL-4, IL-13, IL-5 (citochine Th2) strettamente correlato a rilascio da parte dell'epitelio di IL-33 e IL-25. Diversi studi hanno dimostrato che allergeni e virus incrementano in modo sinergico il rischio di riacutizzazioni nel paziente asmatico e che la frequenza delle riacutizzazioni da RV è strettamente connessa ai livelli di IgE. In accordo, terapie mirate a ridurre l'attività delle IgE come omalizumab sono efficaci nel ridurre le riacutizzazioni indotte da infezioni virali.

Numerose evidenze scientifiche emergenti supportano l'ipotesi che le riacutizzazioni asmatiche siano più frequenti in alcuni soggetti invece che in altri, tanto che nella stratificazione dei pazienti asmatici, ovvero nella loro fenotipizzazione, viene delineato un fenotipo "frequente riacutizzatore". Questo sottogruppo di pazienti asmatici, anche per la ridotta risposta alle terapie con corticosteroidi, va incontro più frequentemente a fenomeni di rimodellamento delle strutture delle vie aeree con progressivo deterioramento funzionale. Inoltre, i pazienti che hanno una storia di gravi riacutizzazioni (ospedalizzazioni o accessi in Pronto Soccorso) sono a maggior rischio di ricorrenti e gravi riacutizzazioni future.¹

La frequenza delle riacutizzazioni è influenzata da una combinazione di **fattori intrinseci** ed **estrinseci** (Figura 1).

Fra i principali **fattori intrinseci** si annoverano i polimorfismi genetici e una ridotta apoptosi o lisi delle cellule epiteliali.⁴ In pazienti asmatici con frequenti riacutizzazioni si sono riscontrati polimorfismi sul gene della caderina-3 che determinano un aumento dei recettori per il RV-C e che

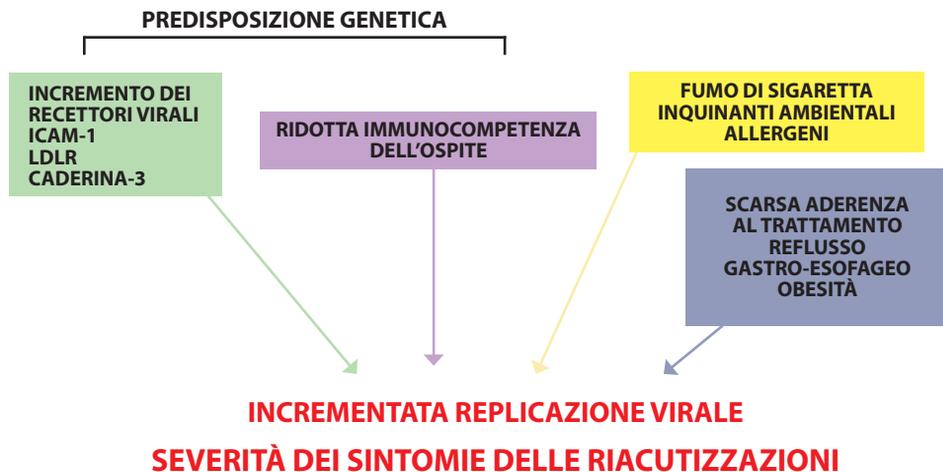


Figura 1. Fattori di rischio per le infezioni virali nel paziente asmatico.

aumentano quindi il rischio di infezione. Inoltre, esiste una predisposizione genetica che riduce l'efficienza delle risposte immuni innate necessarie per la risoluzione dell'infezione virale.

Nel soggetto asmatico “frequente riacutizzatore”, si sviluppa un viraggio delle risposte immuni innate verso risposte adattative prevalentemente di tipo Th2 e Th17 che non verso quelle di tipo Th1, più efficienti nel controllo della crescita virale e nella limitazione del quadro infettivo.⁵ In alcuni soggetti asmatici si osserva una minore sintesi di interferoni e una limitata apoptosi delle cellule epiteliali con infezioni virali; tali fenomeni specialmente se concomitanti favoriscono ulteriormente la replicazione e la propagazione del virus nelle vie aeree.

Fra i **fattori estrinseci**, oltre l'esposizione a inquinanti e al fumo di sigaretta, vi è anche la scarsa aderenza al trattamento e alcune comorbilità come il reflusso gastroesofageo, la rino-sinusite cronica, l'obesità o l'intolleranza agli antinfiammatori non steroidei. Un altro fattore da tenere in con-

siderazione è il periodo della vita in cui avvengono episodi infettivi virali in soggetti predisposti geneticamente. A tal proposito, si è dimostrato che il ricorrere di infezioni virali respiratorie nei primi anni di vita aumenta considerevolmente il rischio di contrarre asma bronchiale, in quanto l'infanzia è un periodo in cui si realizza contestualmente lo sviluppo del sistema immunitario e del polmone.

Altro argomento d'interesse è l'impatto delle infezioni virali nella **gestione farmacologica** delle riacutizzazioni del paziente asmatico.

L'impiego di corticosteroidi anche inalatori potrebbe apparire controindicato nelle infezioni virali e quindi nelle riacutizzazioni asmatiche da RV. In realtà, è noto che il numero di riacutizzazioni viene ridotto dall'uso regolare di terapie combinate con steroidi e broncodilatatori. A tal riguardo, studi *in vitro* hanno dimostrato che gli steroidi riducono i livelli di citochine evocate dall'infezione virale (ad esempio IP-10) se somministrati all'inizio dell'infezione, ma non se somministrati

24 ore prima dell'infezione supportando l'importanza della terapia di fondo per l'asma con steroidi nella prevenzione delle riacutizzazioni.² Un altro fenomeno che si osserva nel corso delle riacutizzazioni virali del paziente asmatico è la ridotta efficacia degli steroidi. Recenti studi hanno evidenziato che le infezioni virali promuovono il rilascio di specifici microRNA (miR-21) che sopprimono una istonedeaacetilasi (HDAC-2) capace di mediare il corretto funzionamento degli steroidi. Inoltre, il RV attiva l'infiammasoma ovvero un assetto infiammatorio non responsivo all'attività degli steroidi. In accordo, dopo infezione da RV si osserva un incremento dei neutrofilii presenti sia nelle vie aeree che in circolo e l'accumulo nelle vie aeree è legato all'incremento della IL-8, chemochina pro-neutrofila, i cui livelli correlano inversamente con la funzionalità delle vie aeree.

Nel corso di infezioni da RV anche l'attività dei farmaci β_2 -agonisti è ridotta. Sembra che il meccanismo alla base della ridotta risposta a questi farmaci sia legata a fenomeni di desensibilizzazione dei recettori β_2 -adrenergici espressi sulle fibrocellule muscolari lisce. In dettaglio, le cellule epiteliali infettate da RV rilasciano virioni e RNA virale che viene captato dalle fibrocellule muscolari lisce delle vie aeree.² All'interno di queste ultime, l'RNA virale stimola la produzione di prostaglandine che con modalità autocrine determinano la desensibilizzazione dei recettori β_2 -adrenergici su queste cellule, come confermato dai ridotti livelli di AMP ciclico.

Inoltre, le infezioni virali incrementano la 5-lipossigenasi, un enzima che porta alla sintesi di leucotrieni. Studi sperimentali hanno dimostrato che i livelli di leucotrieni di tipo C aumentano nelle secrezioni nasali dopo infezione da RV. Queste evidenze

hanno supportato l'utilità dell'impiego degli anti-leucotrieni nella gestione delle riacutizzazioni asmatiche di origine virale.

Altra conseguenza delle infezioni virali è la sovra-infezione batterica. Meccanismi possibili potrebbero essere l'incremento del legame dei batteri e la loro persistenza sulla superficie epiteliale oppure un'inefficienza delle risposte immuni innate antibatteriche in macrofagi alveolari che sono stati infettati da virus. Si osserva anche una riattivazione di infezioni batteriche da microrganismi atipici, che potrebbe spiegare l'efficacia dei macrolidi nella gestione delle riacutizzazioni asmatiche. Infine, appare anche utile l'impiego di alcuni mucoregolatori come la carbocisteina perché in grado, almeno *in vitro*, di ridurre sia la replicazione virale che il numero di recettori per RV in cellule infette.

Futuri studi sono necessari per migliorare la prevenzione e la gestione delle infezioni virali in soggetti asmatici predisposti al ricorrere delle riacutizzazioni, al fine di incidere sensibilmente sulla progressione della loro patologia.

Bibliografia

- 1) DOUGHERTY R, FAHY JV. *Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype.* Clin Exp Allergy 2009;39:193-202.
- 2) OLIVER BG, ROBINSON P, PETERS M, BLACK J. *Viral infections and asthma: an inflammatory interface?* Eur Respir J 2014; 44:1666-81.
- 3) SOUTHWORTH T, PATTWELL C, KHAN N, ET AL. *Increased type 2 inflammation post rhinovirus infection in patients with moderate asthma.* Cytokine 2020;125:154857.
- 4) WARK PA, JOHNSTON SL, BUCCHIERI F, ET AL. *Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus.* J Exp Med 2005;201:937-47.
- 5) MESSAGE SD, LAZA-STANCA V, MALLIA P, ET AL. *Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production.* Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:13562-7.