



Nuove evidenze scientifiche dell'effetto mucocinetico di ambroxolo

Magdalena Brodowska, Heidemarie Graeter, Paula Fontanilla e Lionel Noah

L'uso di ambroxolo è raccomandato dalla Società tedesca di pneumologia e medicina respiratoria [1] per ridurre l'intensità dei sintomi e velocizzare la guarigione della tosse acuta e subacuta. Come mucoattivo, ambroxolo si distingue per i suoi effetti mucocinetici, aumentando il battito ciliare nelle vie aeree per la rimozione del muco. Un nuovo studio [2] chiarisce ulteriori particolari della via di segnalazione responsabile dell'azione mucocinetica di ambroxolo.

Meccanismi d'azione noti di ambroxolo

Ambroxolo stimola l'attività delle cellule caliciformi, riducendo la viscosità del muco bronchiale, e la produzione del surfattante nei pneumociti di tipo II, riducendo di conseguenza l'adesione del muco prodotto alle pareti bronchiali. Entrambi questi meccanismi facilitano l'espettorazione. Studi in vitro suggeriscono che ambroxolo vanta anche proprietà antibatteriche e antivirali, avendo dimostrato di ridurre sia il numero dei patogeni sia la formazione di mediatori infiammatori nelle infezioni da rinovirus in cellule primarie umane dell'epitelio tracheale [3] e di sopprimere la moltiplicazione del virus dell'influenza in un modello murino [4]. Ambroxolo possiede altresì proprietà antinfiammatorie, modulando diverse citochine. Infine, ambroxolo svolge un'azione anestetica locale mediante l'inibizione dei canali del sodio.

Importanza della clearance mucociliare

La clearance mucociliare (MCC) è un meccanismo di difesa dei polmoni costituito da tre elementi: lo strato mucoso superficiale (SML), lo strato periciliare (PCL) e le ciglia, minuscole strutture simili a peli che rivestono la superficie delle vie aeree ed effettuano movimenti vibratili coordinati all'interno del PCL [2]. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, la frequenza del battito ciliare (CBF) e la sua ampiezza (CBA) sono di particolare importanza per l'efficacia del battito ciliare e, quindi, per il trasporto del muco. Le particelle inalate (ad es. batteri o virus) vengono intrappolate dal SML e trasportate dalle ciglia vibratili nel PCL all'orofaringe, dove vengono ingerite o espulse con la tosse. Per questo motivo, i farmaci che attivano direttamente il battito ciliare sono di particolare interesse per la prevenzione o il miglioramento

di numerose malattie respiratorie correlate all'aumentata produzione di muco. Nonostante la rilevanza di questo specifico effetto di ambroxolo, il meccanismo d'azione sottostante è tuttora scarsamente compreso.

Nuove conoscenze sulla segnalazione indotta da ambroxolo e mediata dal calcio nelle cellule epiteliali ciliate delle vie aeree polmonari murine

Una precedente indagine ha evidenziato che ambroxolo potenzia il movimento e la flessione delle ciglia nelle cellule, aumentando i livelli di calcio al loro interno [5]. Tale aumento è conseguito facilitando il rilascio del calcio immagazzinato nelle cellule e, soprattutto, con l'ingresso del calcio nella cellula tramite canali del calcio specifici ($Ca_v1.2$). Le successive ricerche di Nakahari e colleghi [2] hanno ulteriormente chiarito come l'aumento osservato dell'attività ciliare sia governato principalmente da due meccanismi di segnalazione cellulare, uno legato al pH cellulare e l'altro alla concentrazione di ioni cloruro all'interno della cellula. In un primo momento, ambroxolo attiva i canali del calcio specifici nelle cellule ciliate dell'epitelio polmonare, determinando un aumento del calcio cellulare. Questa impennata nei livelli di calcio attiva un meccanismo di trasporto che importa bicarbonato (HCO_3^-) nella cellula, aumentandone il pH interno e, di conseguenza, la frequenza del battito ciliare e la sua ampiezza. Inoltre, l'aumento dei livelli di calcio stimola una proteina (anoctamina 1 o ANO1) che velocizza il rilascio di ioni cloruro dalle ciglia, riducendo la concentrazione interna di questi ioni. Un'analisi dettagliata di questi meccanismi d'azione ha mostrato che la via legata al pH contribuisce a un aumento significativo sia della frequenza del battito ciliare (del 30%) sia della sua ampiezza (del 15-20%),

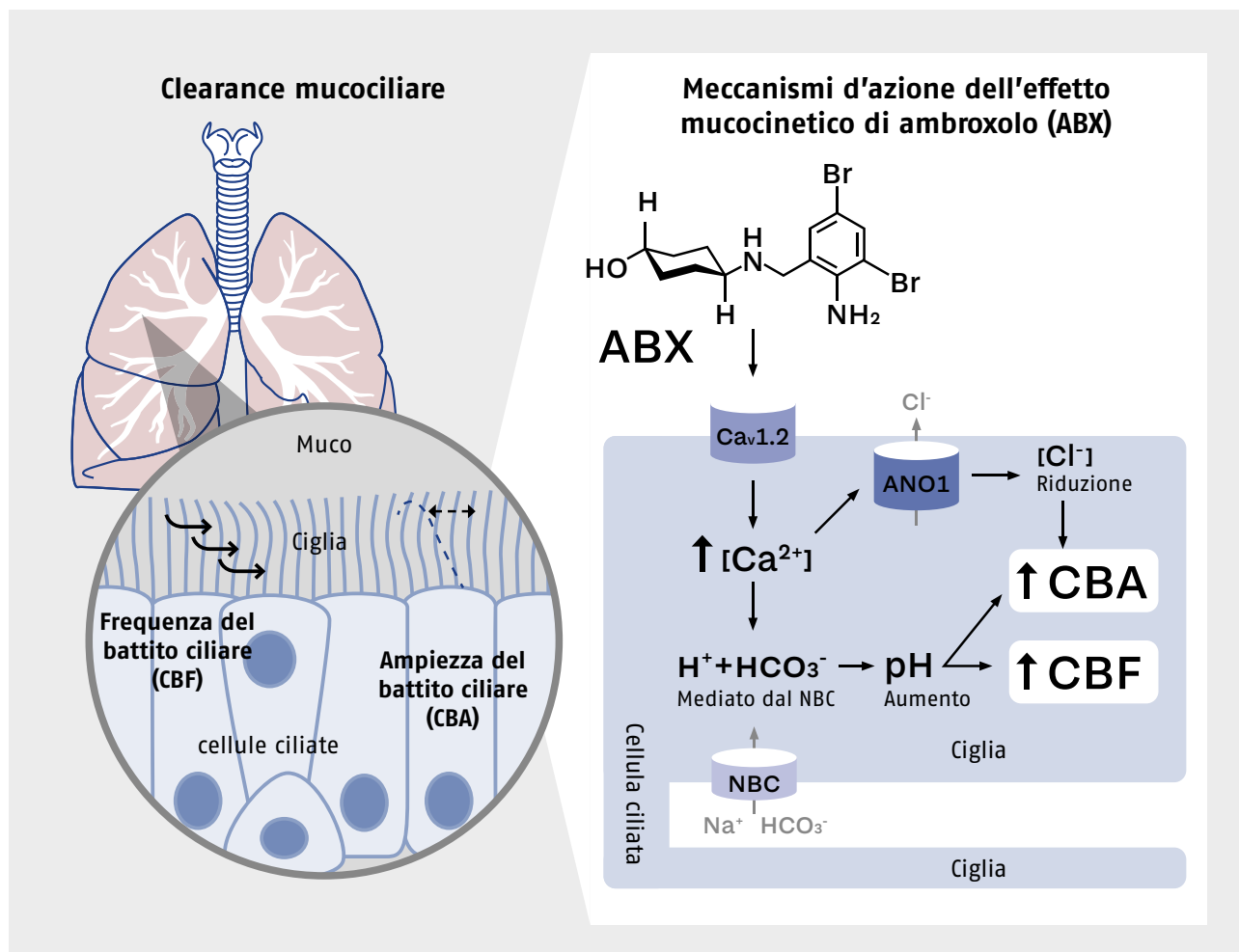


Fig. 1. Rappresentazione schematica dell'effetto mucocinetico stimolato da ambroxolo. Ambroxolo (ABX) stimola l'ingresso di Ca^{2+} tramite $\text{Ca}_v1.2$, aumentando i livelli interni di calcio. A sua volta, il calcio stimola il NBC ad accelerare l'ingresso del bicarbonato (HCO_3^-). Il HCO_3^- che entra attraverso il NBC lega gli ioni H^+ aumentando il pH interno. L'ingresso di Ca^{2+} stimola direttamente ANO1 nelle ciglia attivando la secrezione di Cl^- e riducendo così i livelli interni di cloruro. L'aumento del pH interno aumenta la CBF e la CBA, mentre la riduzione di $[\text{Cl}^-]$ all'interno potenzia la CBA [modificata in base a 2].

mentre la via degli ioni cloruro aumenta anch'essa l'ampiezza (del 10-15%) del battito ciliare, senza tuttavia influire in misura apprezzabile sulla sua frequenza.

Traduzione clinica: raccomandazione di ambroxolo nella tosse acuta

Per quanto a nostra conoscenza, ambroxolo è l'unico agente mucoattivo per il quale sia stato descritto un meccanismo d'azione mucocinetica tanto preciso, dimostrando in maniera evidente che la sua azione mucocinetica, oltre all'effetto secretolitico, svolge anche un ruolo importante nel beneficio del trattamento con ambroxolo.

Riferimenti bibliografici

1. Kardos P, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Pneumologie* 2019;73:143–80.
2. Nakahari T, et al. Ambroxol-enhanced frequency and amplitude of beating cilia controlled by a voltage-gated Ca^{2+} channel, $\text{Ca}_v1.2$, via pH_i increase and $[\text{Cl}^-]$ decrease in the lung airway epithelial cells of mice. *Int J Mol Sci* 2023;24:16976. doi: 10.3390/ijms242316976.

3. Yamaya M, et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res* 2014;37(4):520–529. doi: 10.1007/s12272-013-0210-7.
4. Yang B, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J* 2002;19(5):952–958. doi: 10.1183/09031936.02.00253302.
5. Saito D, et al. Ambroxol-enhanced ciliary beating via voltage-gated Ca^{2+} channels in mouse airway ciliated cells. *Eur J Pharmacol* 2023;941:175496. doi:10.1016/j.ejphar.2023.175496.

Conflitti di interesse: M. Brodowska, H. Graeter, P. Fontanilla sono dipendenti di Sanofi. Durante la preparazione del manoscritto, L. Noah era un dipendente di Sanofi.

Disclosure: medical writing e pubblicazione finanziati da Sanofi.

Informazioni sul manoscritto

Inviato il: 23.04.2024
Accettato il: 01.07.2024
Pubblicato il: 24.11.2024