

Glutazione e fibrosi cistica: aggiornamento

Vorrei ricordare brevemente le connessioni tra glutazione e Fibrosi Cistica. Il glutazione è uno dei più importanti antiossidanti non enzimatici prodotti dal nostro organismo. Si tratta di un tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cysteinyl-glycine) presente in altissime concentrazioni all'interno di tutte le cellule, così come nel plasma e in molte secrezioni. Il glutazione è direttamente coinvolto nei processi di detossificazione dei radicali liberi, ma svolge anche altre importanti funzioni correlate alla protezione dallo stress ossidativo, ad esempio partecipando alla modulazione della risposta infiammatoria e dell'espressione genica. È importante ricordare che il glutazione è principalmente presente nella forma ridotta (GSH), che però va incontro a fenomeni di ossidazione con formazione della forma disolfuro (GSSG) o di coniugati con i gruppi tiolici delle proteine. Semplificando, un elevato rapporto tra la forma ridotta e quella ossidata può essere considerato indicativo di uno stato di benessere cellulare, mentre l'incremento della quota di glutazione ossidata è osservato nelle condizioni di stress ossidativo.

La Fibrosi Cistica è una patologia chiaramente caratterizzata da alterazioni nel metabolismo del glutazione. Infatti, nei pazienti FC si osserva una diminuzione del GSH nel plasma e soprattutto nel fluido che riveste gli epitelii respiratori, dove in alcuni pazienti il glutazione totale può scendere a livelli vicini al 10% rispetto a quelli osservati nei soggetti sani. Ancora, anche se la concentrazione di glutazione nelle cellule epiteliali dei soggetti FC è probabilmente paragonabile a quella osservata nei soggetti sani, i neutrofili, cellule che svolgono un ruolo primario nel controllo delle infezioni batteriche, presentano una netta diminuzione del loro contenuto di GSH. Questi difetti nel metabolismo del glutazione sono direttamente o indirettamente correlati alla mutazione della proteina CFTR. Infatti, nelle cellule in coltura, il difetto può essere corretto mediante l'introduzione di una copia funzionale del gene CFTR.

Anche se il ruolo del GSH nelle secrezioni polmonari non è ben noto, appare logico immaginare un suo coinvolgimento nella protezione dei possibili danni causati dai radicali che possono formarsi in un ambiente ricco di ossigeno come il polmone, nella modulazione dell'infiammazione e nella risposta alle infezioni. Per questo motivo anch'io condivido la sua idea che tale alterazione svolga un ruolo importante nei processi patologici che caratterizzano la Fibrosi Cistica e che sia importante indagare l'utilità di terapie basate sulla somministrazione del glutazione. Io stesso sono coinvolto in studi, supportati da un contributo della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, che hanno come obiettivo quello di valutare il ruolo del GSH nella risposta alle infezioni batteriche.

Date queste premesse, sembrerebbe ovvio cercare di ripristinare uno stato "normale" mediante somministrazione di GSH per aerosol nei polmoni oppure attraverso altre vie. Purtroppo non è per niente scontato che queste strategie abbiano successo e se i medici sono restii ad adottare terapie basate sulla somministrazione di glutazione (sollecitate da alcuni pazienti), è perché mancano ancora prove scientifiche che ne dimostrino l'utilità. Ricordo, infatti, che qualsiasi terapia per essere considerata valida deve passare necessariamente attraverso un iter sperimentale piuttosto complesso che ne dimostri la tollerabilità, l'assenza o la criticità di eventuali effetti collaterali e soprattutto l'efficacia terapeutica. Tali sperimentazioni devono essere condotte su numeri sufficientemente elevati di pazienti, gli effetti del farmaco devono essere valutati confrontando la risposta dei pazienti trattati con l'agente terapeutico rispetto a quella osservata nei soggetti trattati con un placebo, e gli studi devono essere condotti in modo tale che né il paziente né il medico curante sappiano se è assunto il farmaco o il placebo. Nel caso del glutazione sono stati per ora effettuati alcuni studi pilota di somministrazione del glutazione tramite inalazione su numeri ristretti di pazienti (si veda ad esempio su questo sito la risposta [Studi clinici sul glutazione \(GSH\)](#) del 21-2-2008). Questi studi, tutti di breve durata, hanno evidenziato che alle dosi utilizzate il GSH è ben tollerato e, in alcuni casi, hanno evidenziato dei modesti miglioramenti di alcuni parametri di funzionalità polmonare.

Parallelamente sono stati condotti studi sull'utilità di somministrare per via orale N-acetilcisteina (lo stesso principio attivo presente nel Fluimucil), una forma facilmente assimilabile di cisteina che può agire da precursore nella biosintesi del GSH (come la cistina). Questi studi hanno evidenziato che, oltre ad essere ben tollerata, l'assunzione orale di N-acetilcisteina porta a un aumento del contenuto di GSH nei neutrofili e nelle secrezioni polmonari, senza però alterare alcuni parametri di infiammazione (Dauletbaev et al, Eur J. Med Res. 2009 14, 352-358).

Recentemente, l'insieme dei diversi studi sull'efficacia del glutatione o dei suoi precursori nel trattamento della malattia polmonare nella Fibrosi Cistica sono stati sottoposti ad una revisione critica da parte di autori indipendenti che, dopo un'attenta valutazione della qualità e della significatività dei dati pubblicati, sono giunti alla conclusione che non ci sono dimostrazioni sperimentali che al momento giustifichino l'utilizzo del glutatione o di altri derivati tiolici nei pazienti con Fibrosi Cistica (Nash et al, 2009 [Cochrane Database Syst Rev. \(1\):CD007168](#)).

Anche se gli studi finora condotti non dimostrano che il glutatione sia utile per il trattamento della Fibrosi Cistica, certamente giustificano la richiesta di condurre nuove e più stringenti sperimentazioni cliniche. A questo proposito sappiamo che è in corso di preparazione uno studio clinico di fase II, sponsorizzato dalla CF Foundation Americana e dall'Associazione tedesca per la Mucoviscidosi, che prevede il reclutamento di 138 pazienti entro la fine del 2009 cui sarà somministrato glutatione per aerosol. Ci auguriamo che tale studio possa dare indicazioni più concrete sulla reale efficacia del glutatione nel trattamento della FC. Comprendo irritazione di alcuni malati per la lentezza con cui procedono le sperimentazioni in questo campo e penso anch'io che sarebbe interessante condurre studi paralleli che valutino diversi dosaggi del GSH e magari la combinazione di GSH per aerosol e di N-acetilcisteina per via orale. Anche se capisco il sospetto che il disinteresse della grande industria per un farmaco non brevettabile e di basso costo non stimoli la ricerca in questo campo, temo che il problema maggiore sia quello di riuscire a reclutare un numero idoneo di pazienti, anche considerando che numerose altre terapie promettenti sono in corso o in attesa di sperimentazione clinica.

C'è anche un'altra osservazione che viene dai pazienti. E' vero che il GSH è una molecola naturale, ubiquitaria nel nostro organismo e apparentemente molto ben tollerata alle concentrazioni finora studiate. Questo però non è sufficiente per dire che si abbia la certezza che elevati dosaggi di GSH non abbiano effetti collaterali. Molte sostanze naturali utili tendono a diventare tossiche quando assunte in quantità troppo elevate (ad esempio, la vitamina A). Il GSH è una molecola fortemente reattiva che in presenza di ossigeno può essere rapidamente convertita nella sua forma ossidata GSSG. E' stato da più parti avanzato il sospetto che in un contesto metabolico alterato, quale quello osservato nella FC, un accumulo di GSSG nei polmoni possa avere effetti dannosi non facilmente preventivabili. Per questo motivo non credo siano in alcun modo raccomandabili forme di somministrazione di GSH quantitativamente non controllate.

Immagino però che le mie risposte non soddisfino ancora le sollecitazioni di alcuni malati, per un motivo specifico. In realtà c'è una certa casistica di pazienti che hanno autonomamente scelto di utilizzare terapie basate sull'assunzione quotidiana di GSH in diverse forme (generalmente per aerosol, ma in alcuni casi anche per via orale) e che dichiarano di aver tratto consistenti benefici da questi trattamenti. Non mi sognerei mai di sollevare dubbi circa queste testimonianze, che sono certamente molto interessanti e degne di valutazione, anche se di significato statistico molto incerto. Analoga attenzione dovrebbe però essere prestata anche alle testimonianze di altri pazienti che non hanno tratto analogo giovamento dall'assunzione di glutatione. Anche volendo escludere la possibilità di un effetto placebo, queste testimonianze contrastanti ci dicono che: a) il GSH, pur essendo un promettente candidato allo sviluppo di terapie mirate al trattamento della patologia polmonare, non fornisce una cura risolutiva per la FC (come è ovvio, visto che non corregge il difetto di base); b) che non siamo in grado di capire l'eterogeneità della risposta dei diversi pazienti e che quindi non siamo in grado di dire chi e quando può trarre vantaggio dall'assunzione del GSH, c) che non sappiamo quale sia il dosaggio eventualmente utile per una terapia; d) che non abbiamo ancora idea di quale sia il ruolo del GSH nella risposta alle infezioni batteriche e che quindi non sappiamo se sia utile o opportuno somministrare questa molecola alla presenza di colonizzazione da parte di *P. aeruginosa* o di altri patogeni opportunistici.

Il fatto che a 20 anni dall'identificazione del gene CFTR come responsabile della FC non si sia ancora arrivati a cure risolutive è certamente motivo di disappunto. Non per questo è possibile derogare dai principi di rigosità che deve avere la ricerca scientifica nel valutare le diverse opzioni terapeutiche attualmente disponibili.

Prof. Andrea Battistoni, (Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata)

