



Nuove opportunità per controllare le infezioni virali del bambino

Michele Miraglia del Giudice

**Dipartimento della Donna del Bambino
di Chirurgia Generale e Specialistica**



- **Le infezioni respiratorie sono la principale causa di malattia**

- **La morbosità nei bambini <5 anni causa**
 - 22-27% di tutte le ospedalizzazioni
 - 33-59% visite presso i medici generici

- **Le infezioni respiratorie sono la principale causa di malattia**

- **La morbosità nei bambini <5 anni causa**

- 22-27% di tutte le ospedalizzazioni
- 33-59% visite presso i medici generici

- **La mortalità nei bambini <5 anni**

→ 18% infezioni respiratorie

- 15% diarrea
- 11% malaria

Nella maggior parte dei casi sono infezioni localizzate prevalentemente a livello delle **alte vie respiratorie**, ricorrenti soprattutto durante il **periodo autunnale ed invernale**

Harrison LM et al, FEMS Immunol Med. 1999

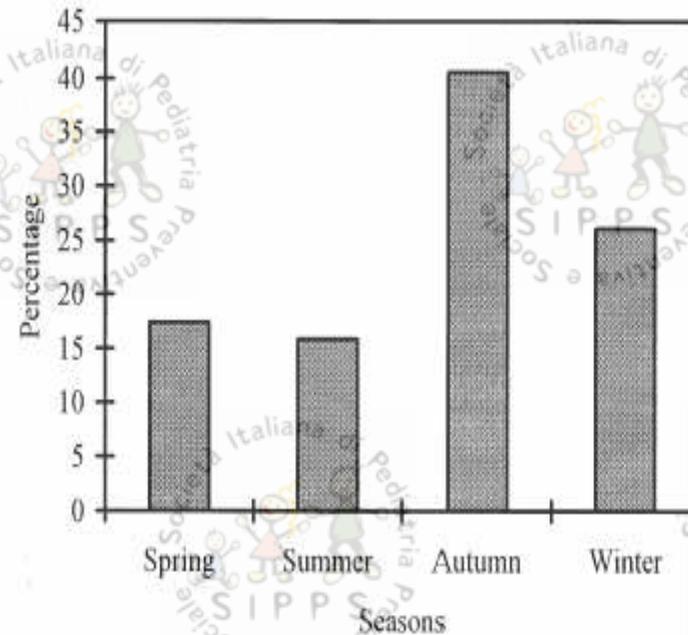


Fig. 2. The seasonal distribution of URTI.

Gli agenti eziologici variano a seconda del tratto respiratorio colpito

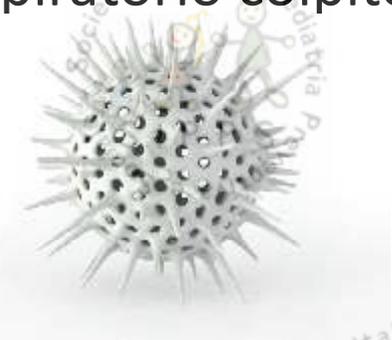
80% forme virali

ALTE vie aeree: eziologia virale nel 95% dei casi

BASSE vie aeree: eziologia virale nella maggioranza dei casi, ma dal 4,5 al 40% dei casi colture batteriche positive

Fino al 50% dei bambini con diagnosi di infezione respiratoria batterica presenta evidenza di una concomitante o pregressa infezione virale

Bourgeois FT. Pediatrics. 2006



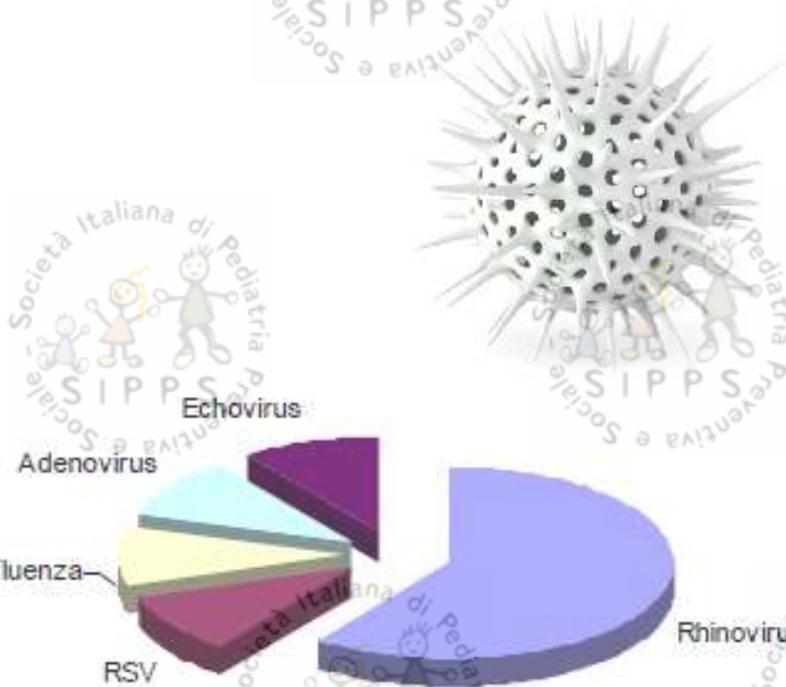


Alte vie:

- rhinovirus 45%

Basse vie:

- VRS
- virus influenzali A e B
- virus parainflenzali
- adenovirus
- rhinovirus
- enterovirus



nuovi virus.. **Metapneumovirus umano, bocavirus, polyomavirus..**

Brouard J et al, Rev Prat. 2007

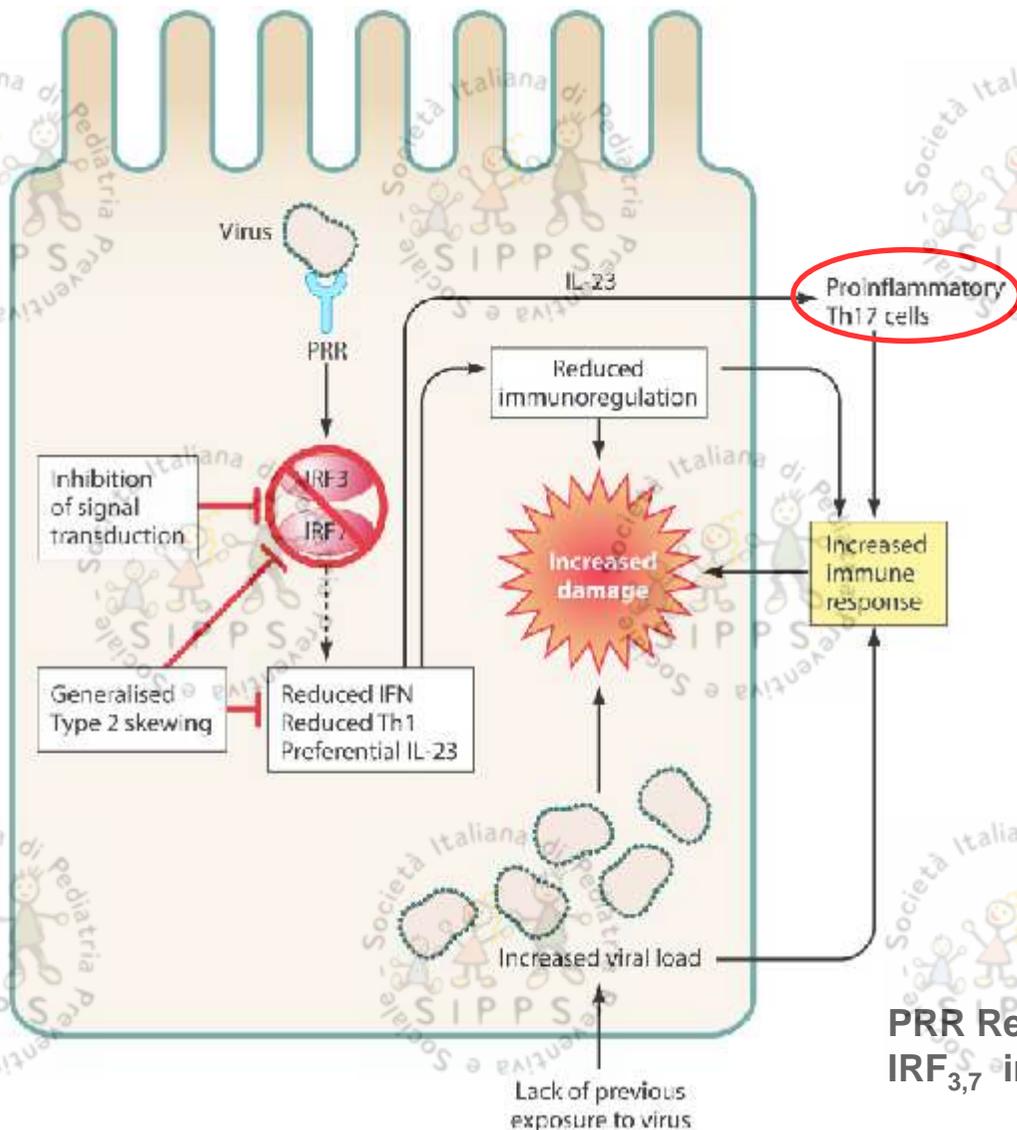
Le infezioni respiratorie sono la principale causa di malattia

Avvengono con maggiore frequenza in età pediatrica (5-6 infezioni/anno)



- Picco in concomitanza dell'**inserimento all'asilo nido o alla scuola materna**
- Diminuzione delle IR all'aumentare dell'età del bambino

Il paradosso ridotta risposta immunitaria/ immunopatologia virus-indotta nel bambino



Livelli simili di PRR (Pattern Recognition Receptors) in adulti e bambini, ma le molecole che trasducono il segnale (IRF3 e IRF7) hanno funzionalità ridotta



- alterata risposta immune con più alta carica virale
- ridotta immunoregolazione
- produzione di citochine distorta

Aumento del danno causato dalla risposta immunitaria

PRR Recettori di Riconoscimento dell'immunità innata
IRF_{3,7} interferon regulatory transcription factors

Azione Immunodepressiva delle infezioni virali

- riduzione del numero di linfociti CD4+ circolanti
- alterata risposta citochinica (ridotta, switch Th1>Th2)
- riduzione della fagocitosi macrofagica
- riduzione della chemiotassi dei neutrofili
- deficit parziale di IgA o delle sottoclassi di IgG

Inoltre il danno causato dai virus alle cellule epiteliali delle vie aeree puo favorire l'adesione batterica e portare a superinfezione

Alterations in immune system observed in children with recurrent respiratory tract infections

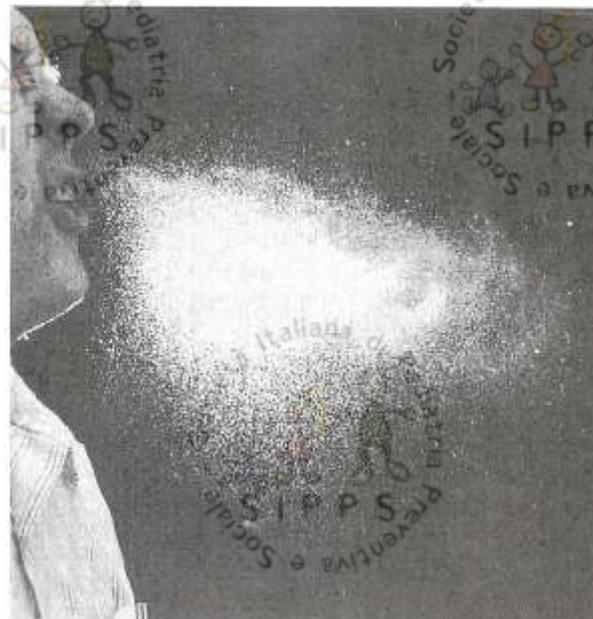
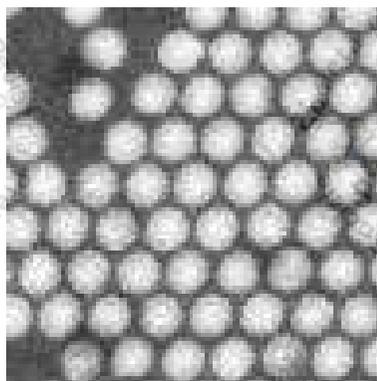
- defects of Fc γ receptor IIIa (CD16) on natural killer cells,
- defect of interleukin receptor-associate kinase 4 (IRAK4),
- reduction in IL-12 production,
- polymorphisms in genes CCR2, CCR5 and mannose-binding lectin gene,
- mutations in TLR-4 encoding sequences,
 - defective removal of the apoptotic neutrophils by alveolar macrophages,
 - pathologic phagocytosis and production of reactive oxygen intermediates from polymorphonuclear cells,
 - decrease neutrophil chemotaxis,
- mild decrease in the number of CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ and NK-cells,
- alterations in the cytokine production by lymphocytes (\uparrow IL-4, \uparrow IL-10, \downarrow IFN- γ , \downarrow IL-2),
 - decreases IgM, IgA, IgG subclasses, mannose-binding lectin, L-ficolin,
 - defects in the production post-infectious specific antibodies.



Nuove opportunità per controllare le infezioni virali del bambino

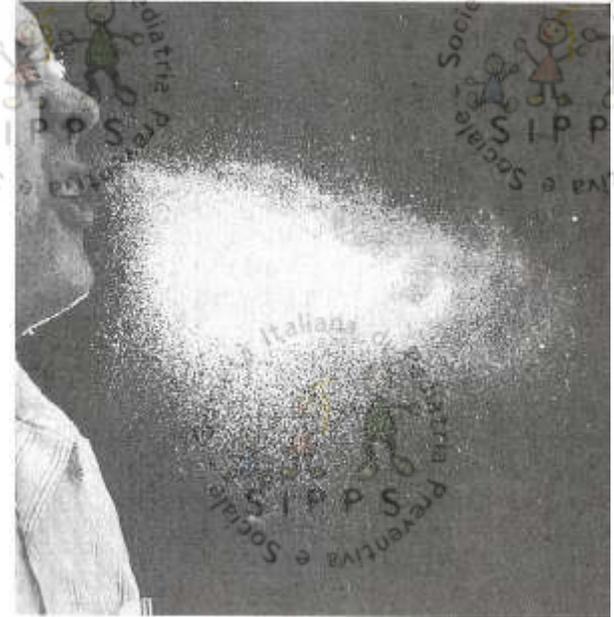
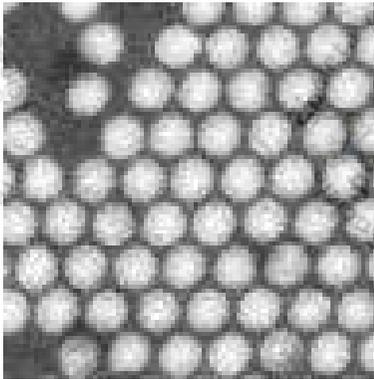
14-17 Settembre 2017
NH Laguna Palace - Venezia

Terapia e prevenzione dei virus respiratori



	RSV		Virus Influenza	Rhinovirus
Farmaco	Palivizumab Motavizumab (Mab)	Ribavirina	Oseltamivir, Zanamivir	Nessuno
Meccanismo azione	legame a proteina F	analogo nucleosidico	inibizione neuraminidasi	
Vaccino	No Immunità transitoria		A subunità Trivalente Tetraivalente	No Immunità transitoria Oltre 110 sierotipi

Terapia e prevenzione dei virus respiratori



	RSV		Virus Influenza	Rhinovirus
Farmaco	Palivizumab Motavizumab (Mab)	Ribavirina	Oseltamivir, Zanamivir	Nessuno
Meccanismo azione	legame a proteina F	analogo nucleosidico	inibizione neuraminidasi	
Vaccino	No Immunità transitoria		A subunità Trivalente Tetraivalente	No Immunità transitoria Oltre 110 sierotipi



RESVERATROLO

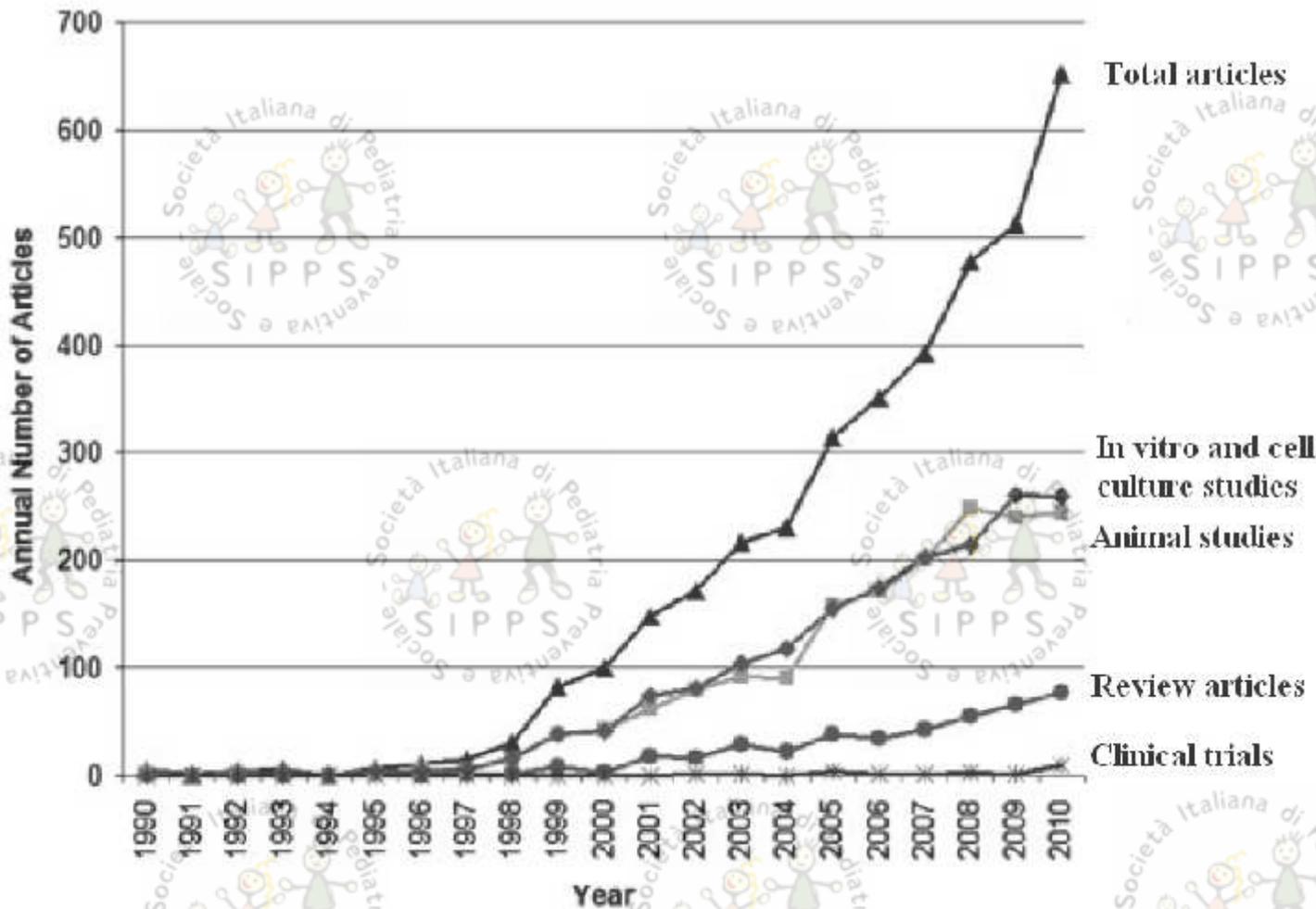
✓ Polifenolo non flavonoide naturale appartenente alla classe degli stilbeni (3,4,5-triidrossi-trans-stilbene)

✓ È presente in vari tipi di frutta e verdura particolarmente abbondante nella **buccia dell'uva**

✓ **Polygonum Cuspidatum** (pianta erbacea perenne originaria dell'Asia Orientale attualmente diffusa anche in Nord America e in Europa) rappresenta la **principale fonte naturale di resveratrolo** -nell'estratto secco della radice il contenuto di resveratrolo è 400 volte rispetto a quello dell'uva e suoi derivati



Resveratrolo: Pubblicazioni su PubMed



Resveratrolo

Antiossidante

Contrasta la sindrome
metabolica
(diabete/obesità)

Antiinfiammatoria

Cardioprotettiva



Antitumorale

Neuroprotettiva

Antiinvecchiamento

Antivirale

Brown et al (2009) *Alcohol Clin Res* 33: 1513-23
Nakata et al (2012) *Biol. Pharm. Bull.* 35:273—279

Resveratrolo

Antiossidante

Antiinfiammatoria

Contrasta la sindrome
metabolica
(diabete/obesità)

Cardioprotettiva

Antitumorale



Neuroprotettiva

Antiinvecchiamento

Antivirale

Brown et al (2009) *Alcohol Clin Res* 33: 1513-23
Nakata et al (2012) *Biol. Pharm. Bull.* 35:273—279

Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses

Yusuf Abba,^{1,2} Hasliza Hassim,³ Hazilawati Hamzah,¹ and Mohamed Mustapha Noordin¹



Hindawi

Advances in Virology

Volume 2015, Article ID 184241, 7 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2015/184241>

- Herpes simplex (1999, 2004, 2005, 2006)
- Varicella zoster (2006)
- Citomegalovirus (2004)
- Epstein-Barr (2002, 2011)
- Poliomavirus (2009)
- HIV (2000, 2004)
- Influenza A (2005)
- RSV (2012)
- Rhinovirus (2015)

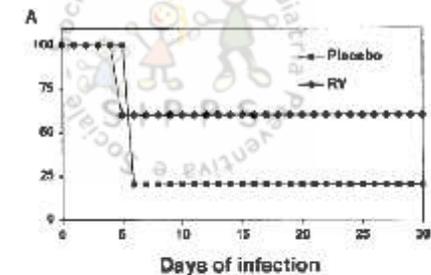
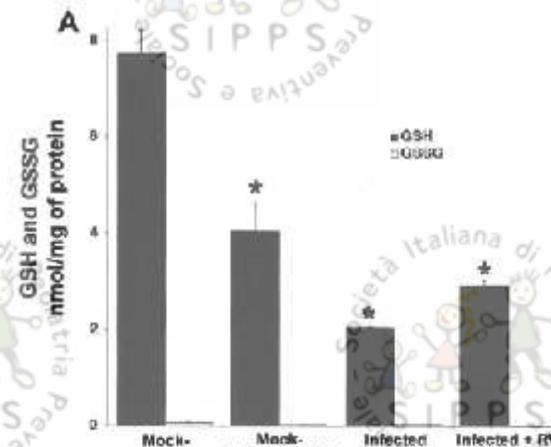
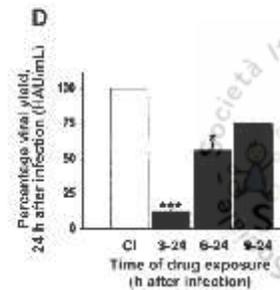
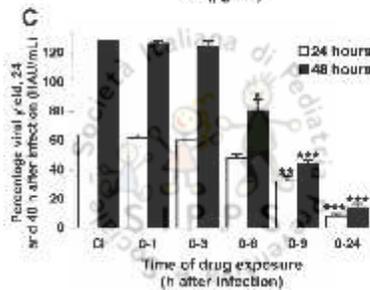
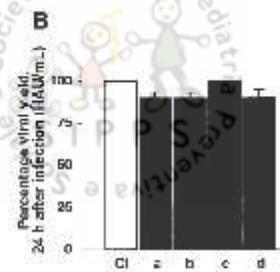
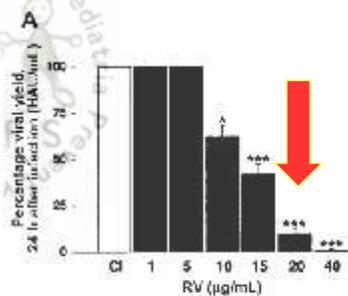
Attività antivirale del resveratrolo

Virus	Effetto del trattamento con resveratrolo	Possibile meccanismo d'azione
HSV-1, HSV-2	Inibizione replicazione virale <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Soppressione attivazione NFkB
VZV	Inibizione della replicazione di VZV	Blocco trascrizione IE62
HCMV	Inibizione della replicazione di HCMV <i>in vitro</i> .	Inibizione attivazione di EGFR e di NFkB indotta dal virus.
EBV	Inibizione dell'antigene precoce di EBV.	Arresto del ciclo cellulare e soppressione attivazione NFkB.
HIV-1	1) attivazione del ciclo litico di HIV-1 <i>in vitro</i> ; 2) inibizione della replicazione di HIV-1 se usato insieme a analoghi nucleosidici <i>in vitro</i> ; 3) attenuazione trans attivazione della LTR indotta da Tat.	(i) Attivazione di EGR-1; (ii) prolungamento della fase S del ciclo cellulare; (iii) attivazione di SIRT1.
Poliomavirus	Inibizione della sintesi del DNA virale.	Sconosciuto
Influenza A	Inibizione replicazione virale <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Inibizione attività protein-chinasi C
RSV	Inibizione replicazione virale <i>in vitro</i>	Sconosciuto

Inhibition of Influenza A Virus Replication by Resveratrol

Anna T. Palamara,¹ Lucia Nencioni,¹ Katia Aquilano,² Giovanna De Chiara,³ Leyanis Hernandez,³ Federico Cozzolino,¹ Maria R. Ciriolo,² and Enrico Garaci³

¹Institute of Microbiology, University of Rome "La Sapienza," Departments of ²Biology and ³Experimental Medicine and Biochemical Sciences, University of Rome "Tor Vergata," and ⁴Institute of Neurobiology and Molecular Medicine, Italian National Research Council, Rome, Italy



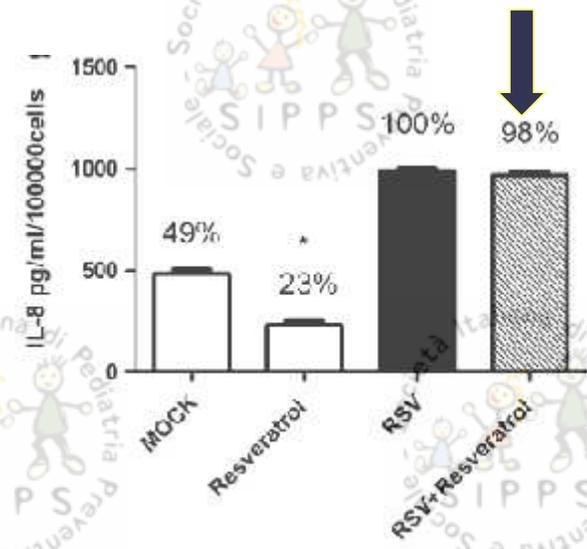
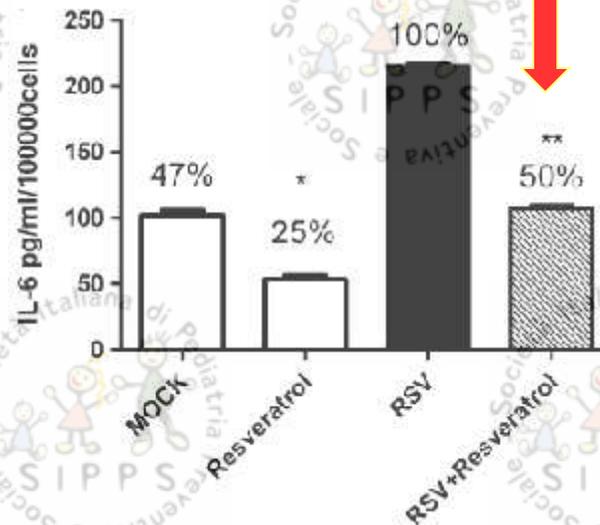
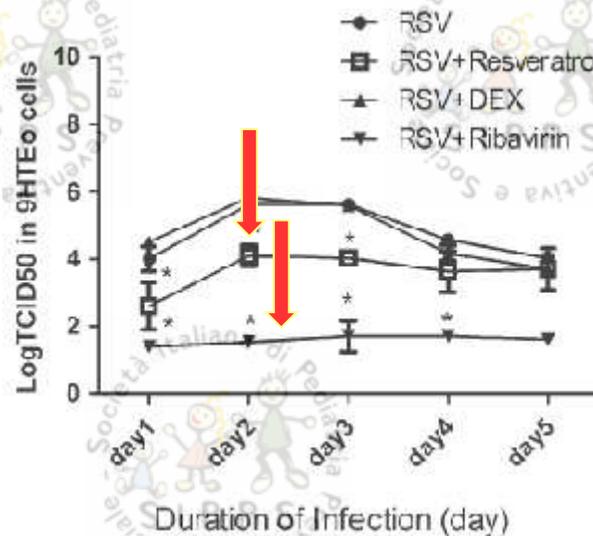
B

Samples	CPE ₅₀ (units/g of lung tissue)	
	Placebo	RV
1	3.9 × 10 ⁸	6.7 × 10 ⁵
2	2.3 × 10 ⁹	4.2 × 10 ⁵
3	5.8 × 10 ⁸	7.9 × 10 ⁵
4	1.3 × 10 ⁹	6.7 × 10 ⁵
5	5.1 × 10 ⁵	4.5 × 10 ⁵
Mean ± SD	1.6 × 10 ⁸ ± 1.5	1.4 × 10 ⁵ ± 1.7 ^a

- ✓ Il resveratrolo inibisce la replicazione del virus influenzale a conc pari a 20uM
- ✓ Il pretrattamento con resveratrolo non protegge dall'infezione
- ✓ Il prost trattamento deve essere precoce (entro 3h) e durare per almeno 9h
- ✓ Il resveratrolo non protegge dallo stress ossidativo esercitato dal virus
- ✓ Negli animali da esperimento il trattamento favorisce la sopravvivenza

Resveratrol Inhibits Respiratory Syncytial Virus-Induced IL-6 Production, Decreases Viral Replication, and Downregulates TRIF Expression in Airway Epithelial Cells

Xiao-hong Xie,^{1,2} Na Zang,^{1,2} Si-min Li,² Li-jia Wang,² Yu Deng,^{1,2} Yun He,³ Xi-qiang Yang,
and En-mei Liu^{1,5}



- ✓ Il resveratrolo (concentrazione 100 μ M) inibisce la replicazione del virus
- ✓ L'effetto antivirale è inferiore a quello esercitato dalla ribavirina
- ✓ Il resveratrolo riduce la produzione di IL-6 ma non di IL-8 indotte dal virus



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

Antiviral Research 123 (2015) 15–21

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral



Resveratrol inhibits rhinovirus replication and expression of inflammatory mediators in nasal epithelia

Paola Mastromarino^{a,*}, Daniela Capobianco^a, Federica Cannata^a, Chiara Nardis^a, Elena Mattia^a,
Alessandra De Leo^a, Rossella Restignoli^b, Antonio Francioso^c, Luciana Mosca^c

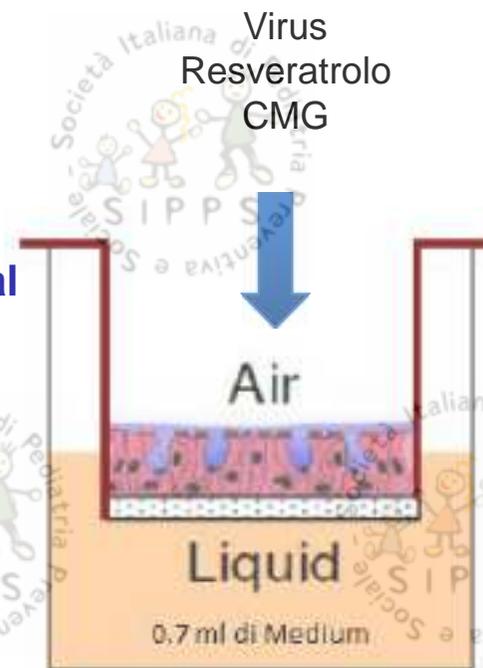
Rhinovirus sierotipo 16 (HRV-16) + RESVERATROLO

↓
Epiteli nasali umani in coltura



Informazioni dal lato apicale

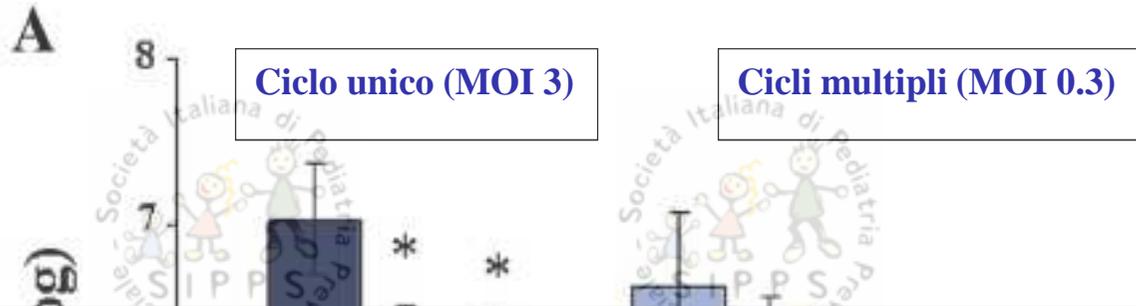
- Motilità ciliare
- ECP virale
- Resa virale
- Citochine chemochine



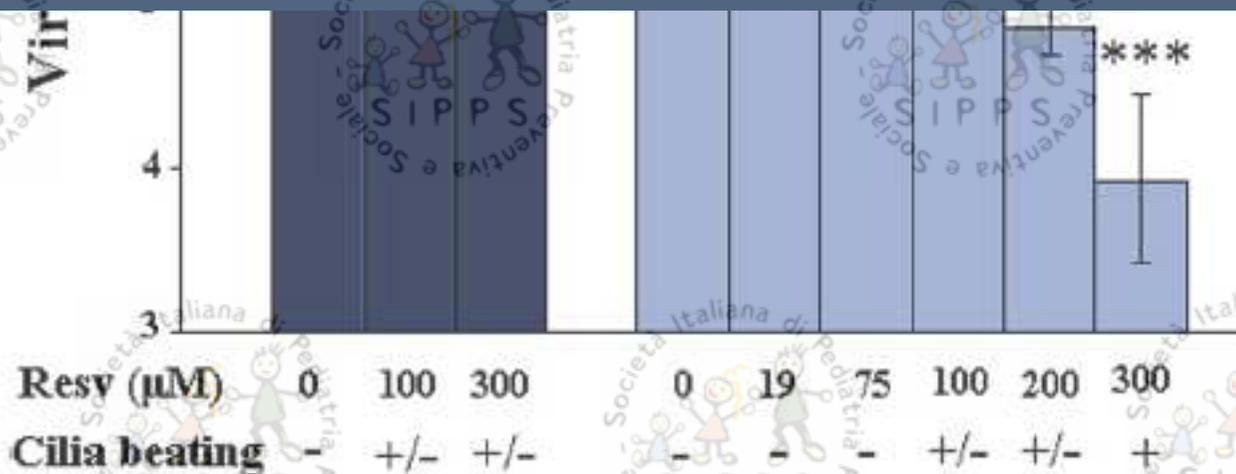
Informazioni dal medium basale

Citochine
chemochine

Il Resveratrolo inibisce la replicazione di HRV-16 in epitelii nasali



Il resveratrolo 300 μM ripristina la motilità cilare e inibisce il virus rilasciato dalla superficie apicale di 1000 volte !!!!!

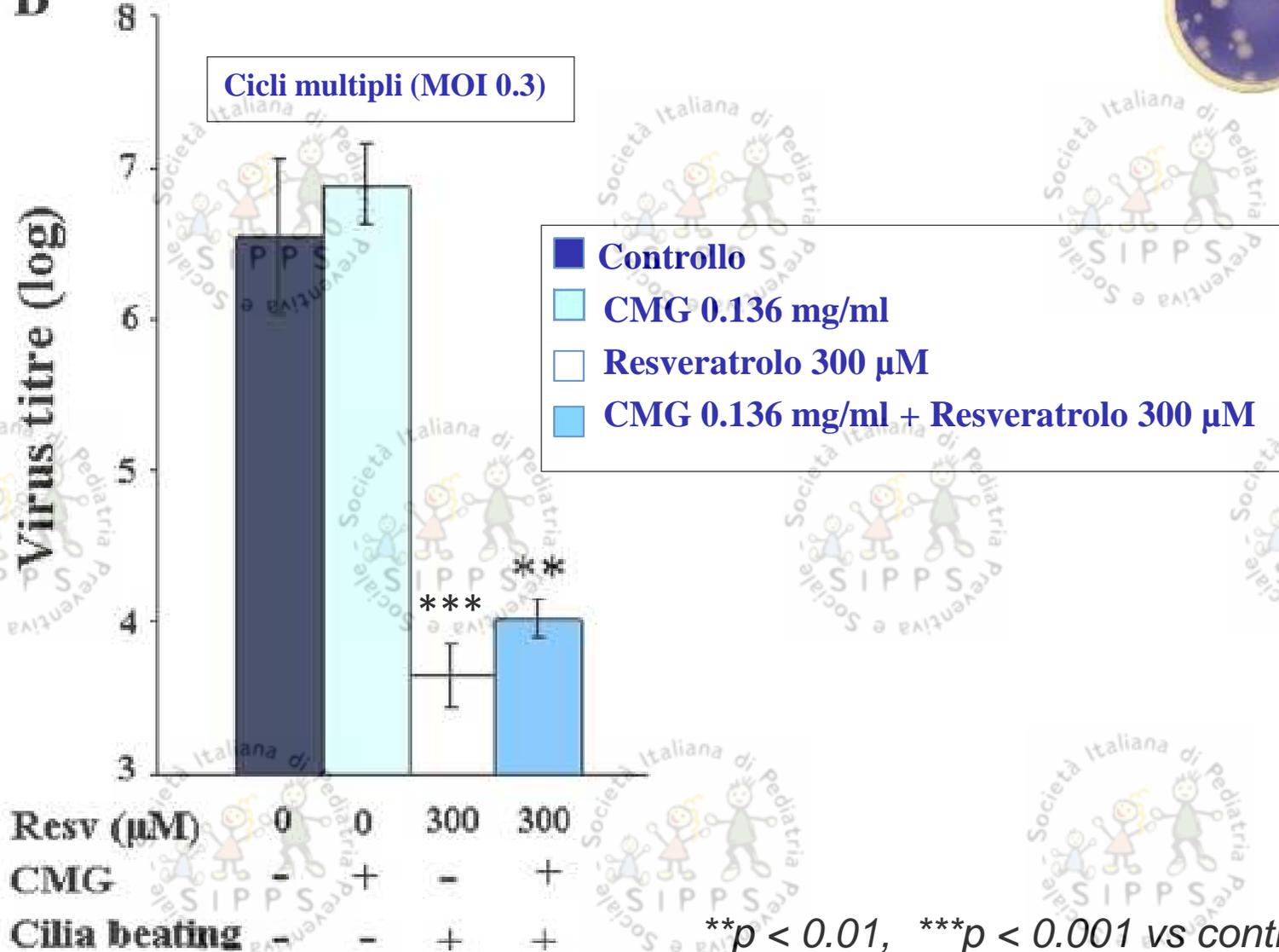


* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs il rispettivo controllo, Student's *t* test.

Attività antivirale di Resveratrolo e CMG

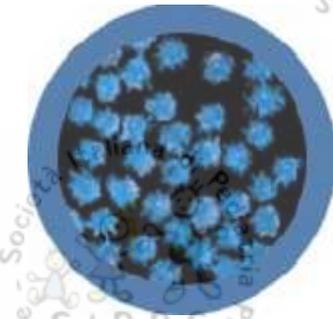


B



Effetto virucida del Resveratrolo su HRV-16

- **Pre-trattamento:** trattamento del virus ad alto titolo (5×10^6 PFU) con resveratrolo prima dell'infezione per 1 h a 37°C
- Titolazione per placche dell'infettività residua



	Concentrazione finale	Infettività
		Inibizione (%)
Resveratrolo	500 μ M	37.4
	2.200 μ M	15.4

Nessuna differenza tra virus trattato e controllo

Possibile meccanismo d'azione del Resveratrolo

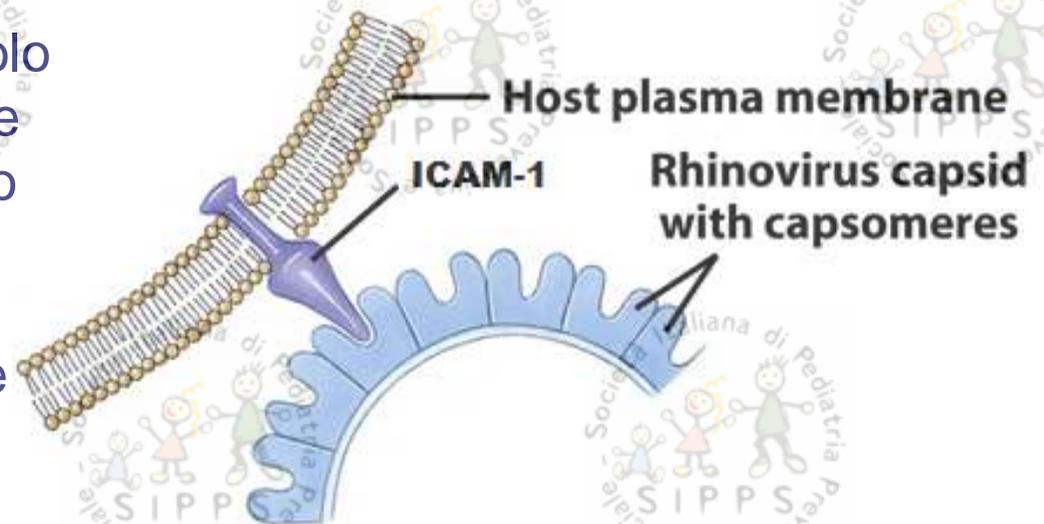
Premesse:

HRV-16 induce l'attivazione di NFkB, che è correlata ad una maggiore sintesi di ICAM-1 (Papi e Johnston, 1999)

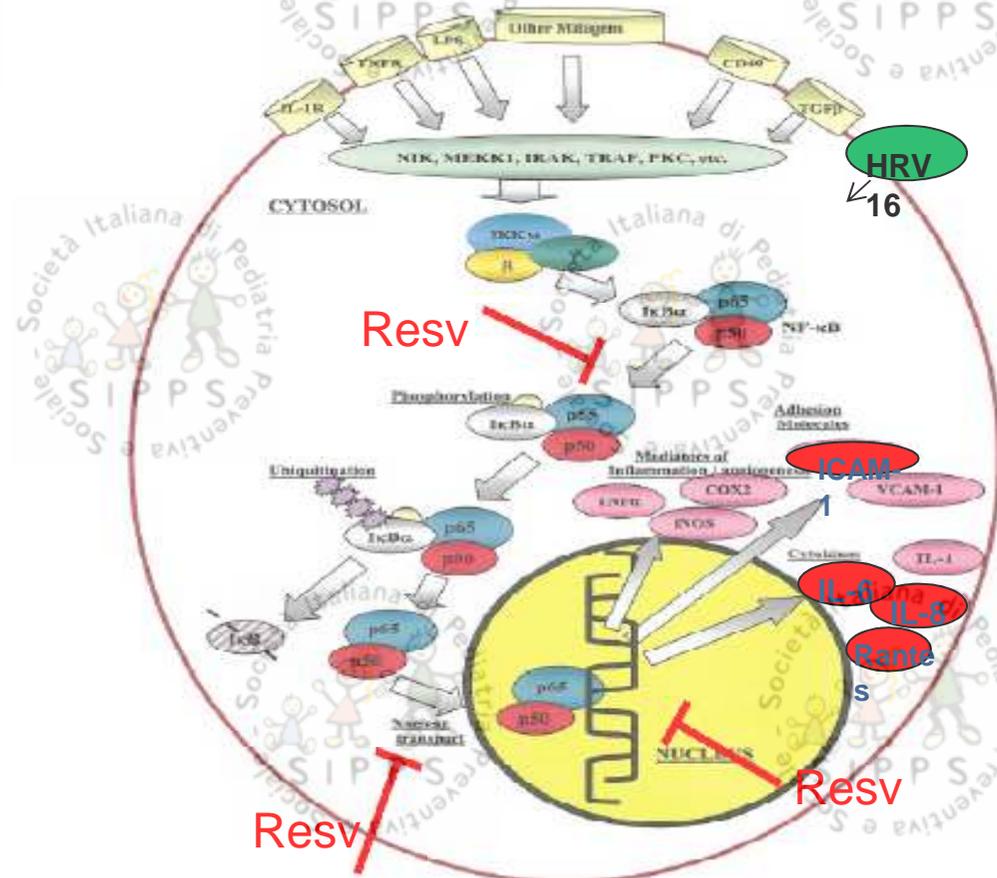
L'attività antivirale del resveratrolo nei confronti di altri virus (HSV, CMV) è stata associata al **blocco dell'attività di NFkB indotta dai virus**.

Ipotesi:

L'attività antivirale del resveratrolo nei confronti di HRV-16 potrebbe essere esplicitata tramite il blocco di NFkB **con conseguente riduzione di ICAM-1**, che rappresenta il recettore cellulare per la maggior parte dei rhinovirus



Il Resveratrolo inibisce l'attivazione di NF- κ B con attività antinfiammatoria



✓ Inibizione del fattore di trascrizione NF- κ B che regola diverse proteine pro-infiammatorie quali IL-8, GM-CSF, COX2 e l'ossido nitrico sintasi inducibile Zang N. et al. *J Virology* 2011;85:13061-8

✓ Alte dosi di resveratrolo riducono i livelli di IL-4, IL-5, prostaglandina D, l'espressione dei geni della leucotriene C4 sintasi e la produzione di 5 lipossigenasi Kim SW et al *Allergy* 2013,68:862-9.

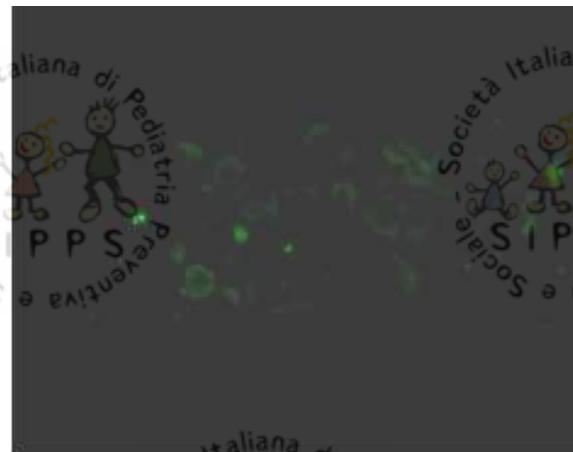
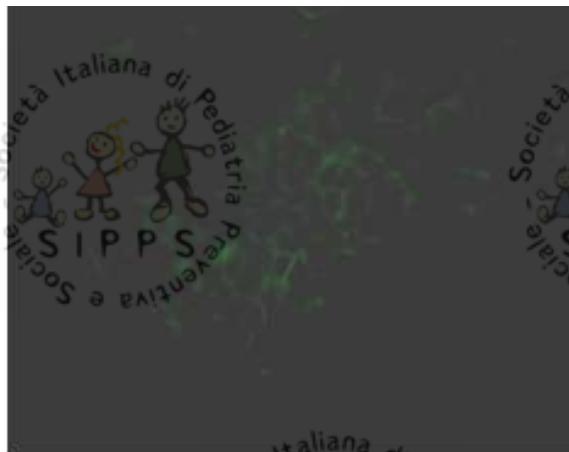
Immunofluorescenza per ICAM-1

Resveratrolo

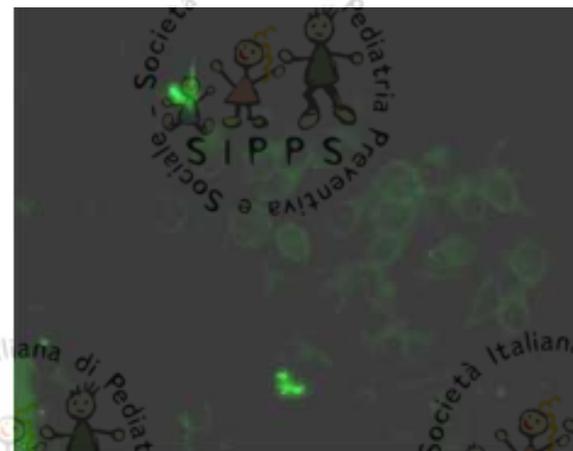
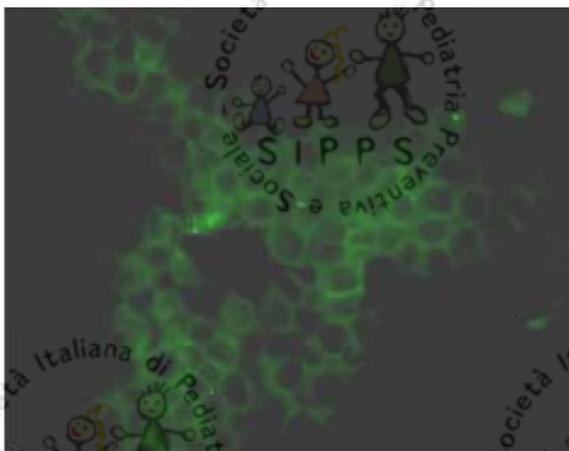
senza

con

CTRL



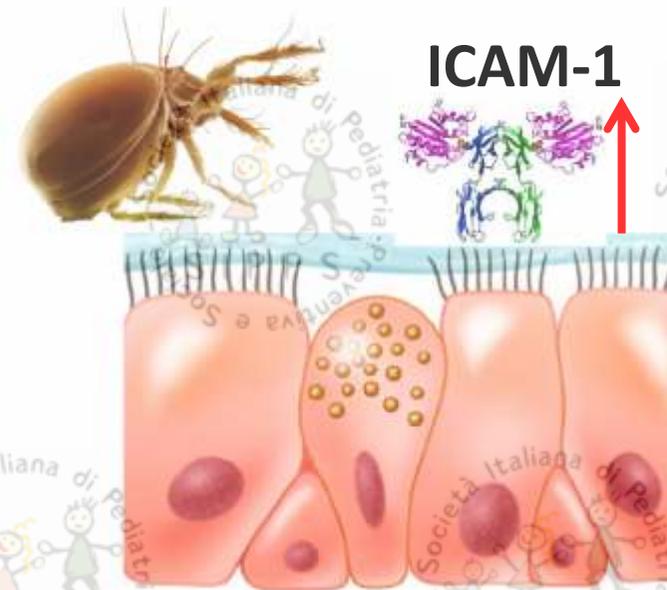
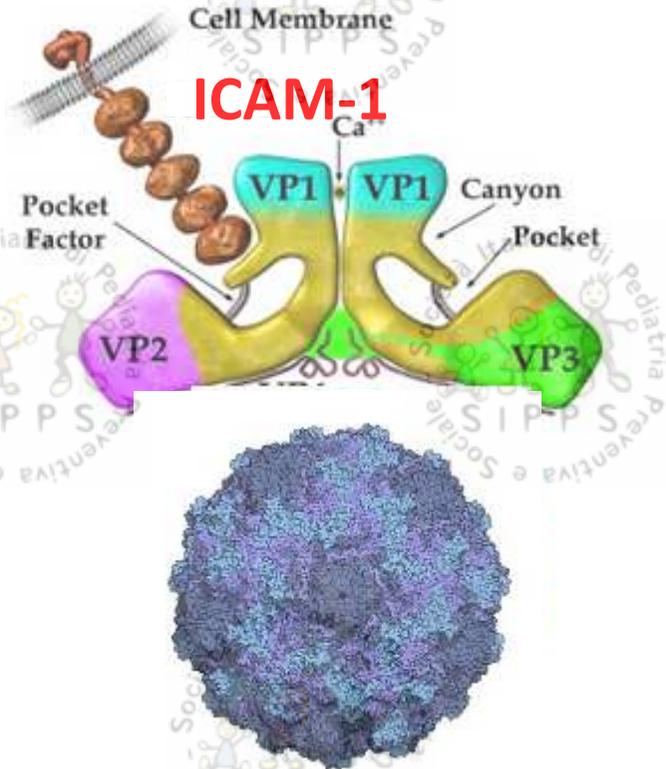
HRV-16



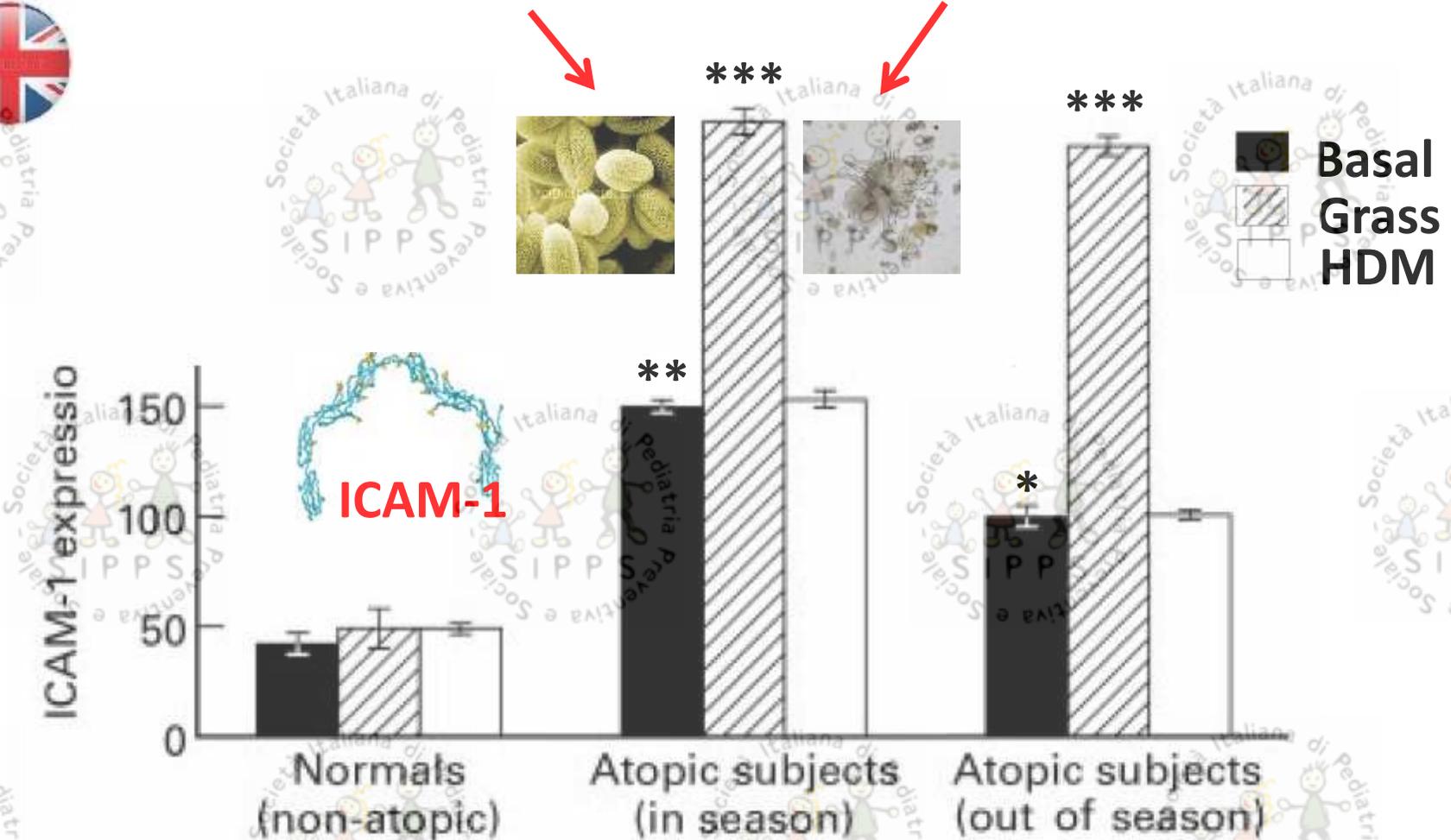
Il resveratrolo inibisce la sovraespressione di ICAM-1 indotta dal virus

Il recettore del rinovirus è l'ICAM-1, una molecola di adesione.

ma ICAM-1 è iper-espressa nelle cellule epiteliali respiratorie negli asmatici e nei rinitici allergici!!



ICAM-1 expression in nasal epithelial cells of **atopic subjects** sensitized to grass allergen in basal conditions (■) and after challenge with relevant (▨) or irrelevant (□) allergen



Reazione Allergica

Citochine

IL-1
IL-3
IL-4
IL-5
IL-6
IL-13
TNF- α

Chemochine

IL-8
RANTES
Eotassina

Molecole di adesione

P-selectina
VCAM
ICAM-1

Promuovono la migrazione e l'infiltrazione degli eosinofili e di altre cellule

Risposta infiammatoria allergica

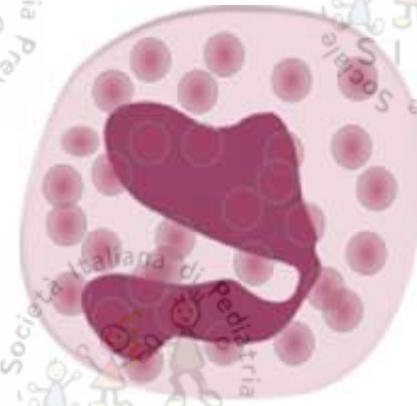
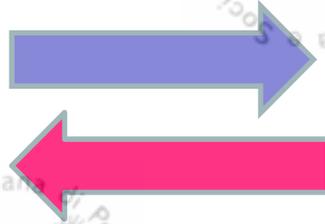
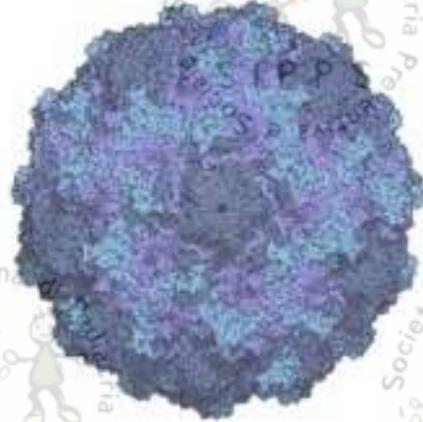
Reazione allergica tardiva (cronica) (4-24 ore)

Ostruzione nasale
Difficoltà respiratoria
Otodinia
Congiuntivite

perché l' ICAM-1 è iper-espressa negli asmatici e nei rinitici allergici ?

Rhinovirus

Eosinofilo



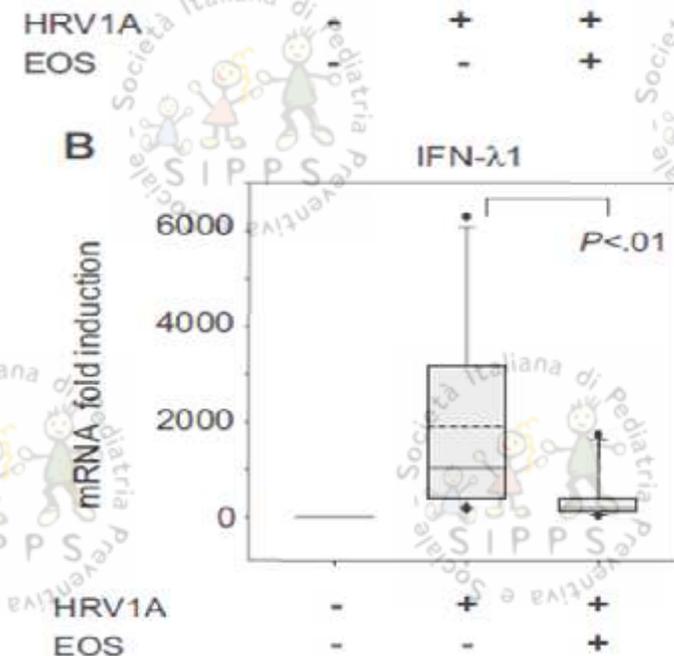
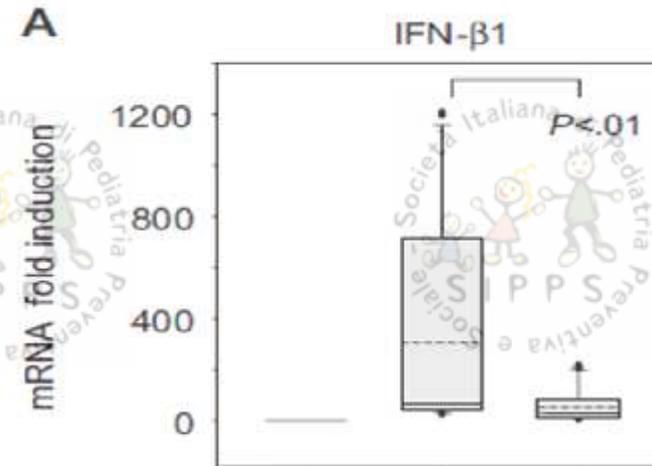
Interaction between allergy and innate immunity: model for eosinophil regulation of epithelial cell interferon expression

Mathur SH . Ann Allergy Asthma Immunol 2013 111; 25- 31

To determine the mechanism by which **eosinophils may influence virus-induced responses** we used an in vitro culture model of primary human eosinophils and epithelial cell line either stimulated with HRV1A infection

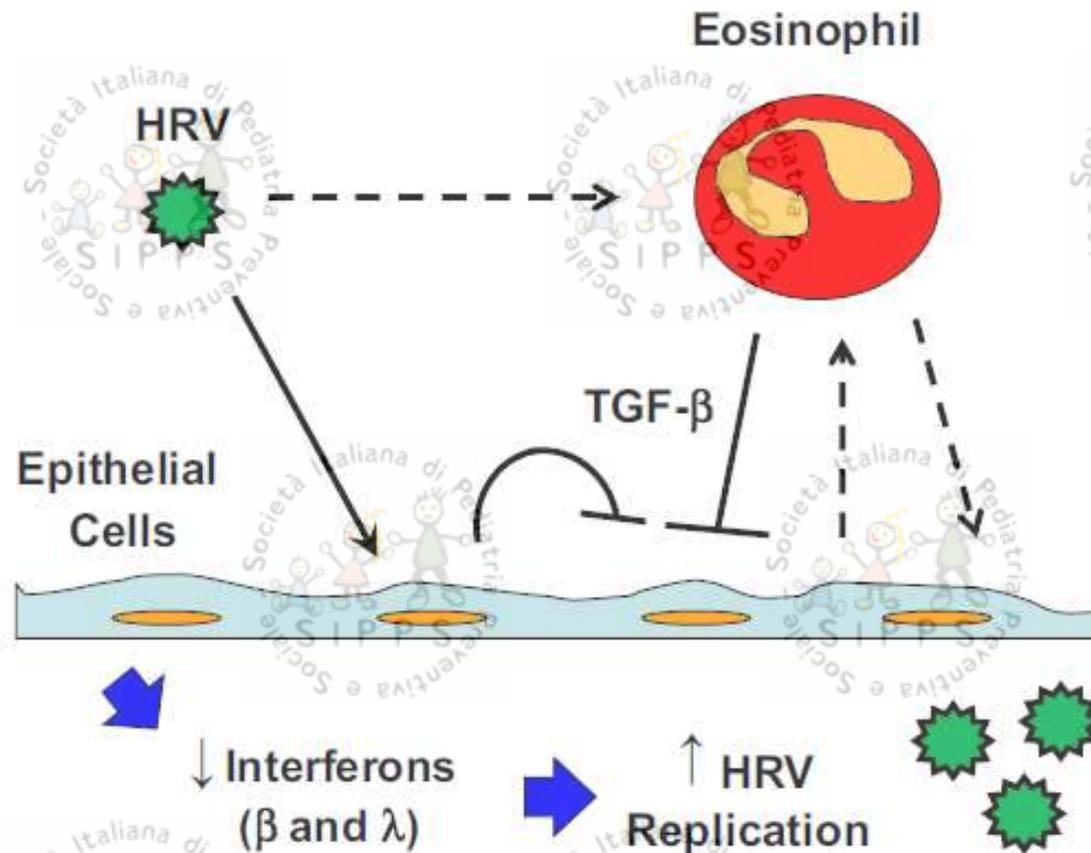
The messenger RNA (mRNA) expression of interferon (IFN) and IFN- was assessed.

Conclusion: Gli eosinofili sopprimono la produzione di interferone da parte delle cellule epiteliali favorendo lo sviluppo del Rinovirus.



Interaction between allergy and innate immunity: model for eosinophil regulation of epithelial cell interferon expression

Mathur SH . Ann Allergy Asthma Immunol 2013 111; 25- 31



Cellule epiteliali infettate da rhinovirus umani (HRV) in presenza di eosinofili:
Il rilascio da eosinofili di TGF β si è dimostrato in grado di sopprimere l'espressione epiteliale di IFN- β e IFN- λ . Questo consente un aumento della replicazione del virus che determina una maggiore infiammazione

EFFETTI DEL RESVERATROLO

ATTIVITA' ANTIVIRALE

ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA

**MIGLIORA LA CLEARANCE
MUCOCILIARE**

• **Conclusions**

- ❖ **Resveratrol reduces dose-dependently viral capsid proteins and exerts an high antiviral activity against the HRV-16 replication.**
- ❖ **Immunofluorescence demonstrated a reduction of ICAM-1 levels, whereas WB analysis revealed a molecular weight modification of ICAM-1 in Resveratrol treated epithelia.**
- ❖ **The activation of inflammatory response in infected epithelia is reversed in the presence of Resveratrol.**
- ❖ **Resveratrol could represent an effective treatment towards HRV infection and the symptoms induced by the virus.**

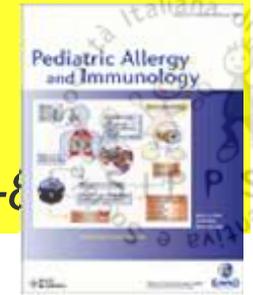


Il Resveratrolo

STUDI CLINICI

Resveratrol plus carboximethyl- β -glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(7):724-8

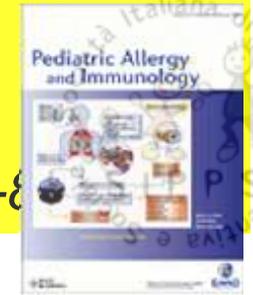


Obiettivo primario

In bambini con rinite allergica valutare se il trattamento con uno spray nasale contenente **resveratrolo + carbossimetil β -glucano** fosse in grado di **migliorare i sintomi nasali** durante il periodo di trattamento

Resveratrol plus carboximethyl-β-glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8



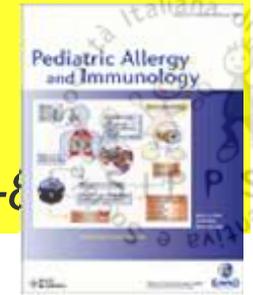
Obiettivi secondari

Valutare se il trattamento con resveratrolo intranasale fosse in grado di determinare nei bambini con rinite allergica :

- ➔ riduzione del **numero e della durata delle infezioni respiratorie delle vie aeree superiori** nel periodo invernale
- ➔ riduzione del numero degli **episodi febbrili**
- ➔ riduzione delle **riacutizzazioni asmatiche** nei soggetti predisposti

Resveratrol plus carboximethyl- β -glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8

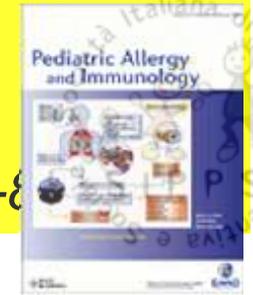


Disegno dello studio

- ✓ Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato
- ✓ Sono stati reclutati **76 bambini** (45M età media 9,5anni) afferenti al Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica della Seconda Università degli Studi di Napoli
- ✓ 73 hanno completato lo studio

Resveratrol plus carboximethyl- β -glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8



Disegno dello studio

Criteri di inclusione

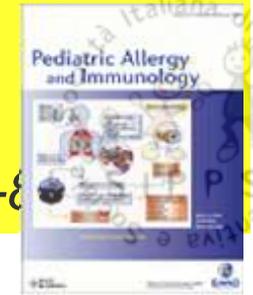
- ✓ età compresa tra 4 e 17 anni
- ✓ **rinite allergica persistente** definita secondo le linee guida ARIA
- ✓ presenza di **sintomi allergici parzialmente controllati dalla cetirizina** assunta al bisogno fino ad almeno un mese prima del reclutamento
- ✓ **storia di infezioni respiratorie ricorrenti** associate a wheezing
- ✓ consenso informato scritto da parte dei genitori

Criteri di esclusione

- ✓ malattie croniche
- ✓ immunodeficienza
- ✓ uso continuo di farmaci corticosteroidi nelle ultime quattro settimane
- ✓ concomitante uso di immunostimolanti

Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8



➔ **PRODOTTO ATTIVO**

Soluzione isotonica, resveratrolo 0.05%-estratto da *Polygonum cuspidatum*- e carbossimetil glucano 0.33%

➔ **PRODOTTO PLACEBO**

soluzione isotonica



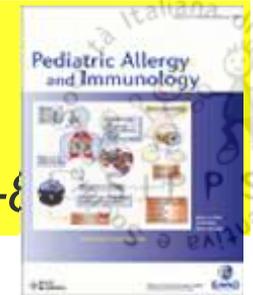
Sia il prodotto attivo che il placebo si presentavano sottoforma di soluzione liquida, contenuta in un flacone da 30 ml con erogatore nasale, contraddistinti solo dal numero di randomizzazione

Modalità di somministrazione :2 spruzzi per narice, 3 volte al giorno, per un periodo di due mesi.

Veniva praticata visita medica a T0 e al termine del trattamento

Resveratrol plus carboximethyl-β-glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8



Ostruzione	Starnutazione	Rinorrea	Prurito	Epistassi	Otalgia	Altro
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)					
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> Congiuntivite					
<input type="checkbox"/> 2						
<input type="checkbox"/> 3						

I sintomi nasali **ostruzione, prurito, starnuti, rinorrea** venivano valutati attraverso una scala a quattro punti:

0 = assenza del sintomo

1 = lieve (sintomo presente ma non fastidioso)

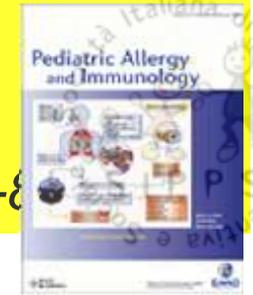
2 = moderato (sintomo frequente e fastidioso ma che non interferisce con il sonno o con le normali attività)

3 = grave (sintomo che interferisce con il sonno o con le normali attività)

La somma di questi sintomi è stata calcolata ed espressa come Total Symptom Score (TSS punteggiato totale dei sintomi)

Resveratrol plus carboximethyl-β-glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8



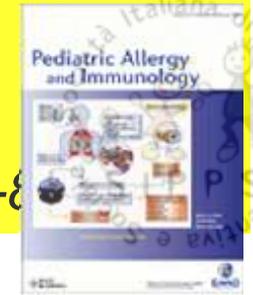
Sono stati registrati dai bambini e /o genitori **quotidianamente su un diario** attraverso la stessa scala a quattro punti per tutto il periodo di trattamento:

- ✓ presenza di **tosse** (valutata durante il giorno e la notte)
- ✓ **wheezing**
- ✓ giorni con **febbre**
- ✓ trattamenti **antibiotici**
- ✓ giorni di **assenza a scuola**
- ✓ **visite di emergenza** per problemi respiratori

Era consentito all'occorrenza l'utilizzo di cetirizina, e di broncodilatatori (come salbutamolo inalatorio) il cui dosaggio e tempo di somministrazione veniva riportato nelle schede raccolta dati

Resveratrol plus carboximethyl-β-glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8



RISULTATI

➡ Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati e non sono stati riportati significativi eventi avversi

➡ I pazienti trattati con il prodotto attivo riportarono una significativa

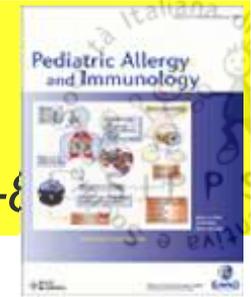
riduzione di tutti i sintomi nasali e una riduzione dell'utilizzo di

cetirizina dopo i due mesi di trattamento a differenza di quelli

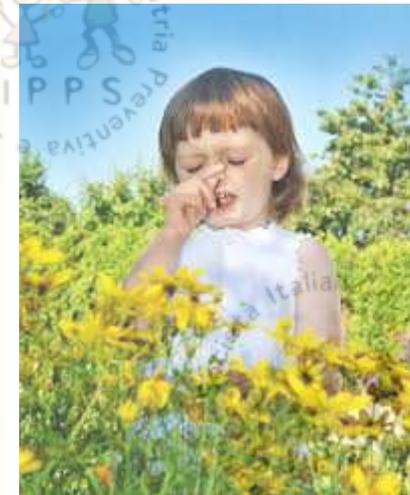
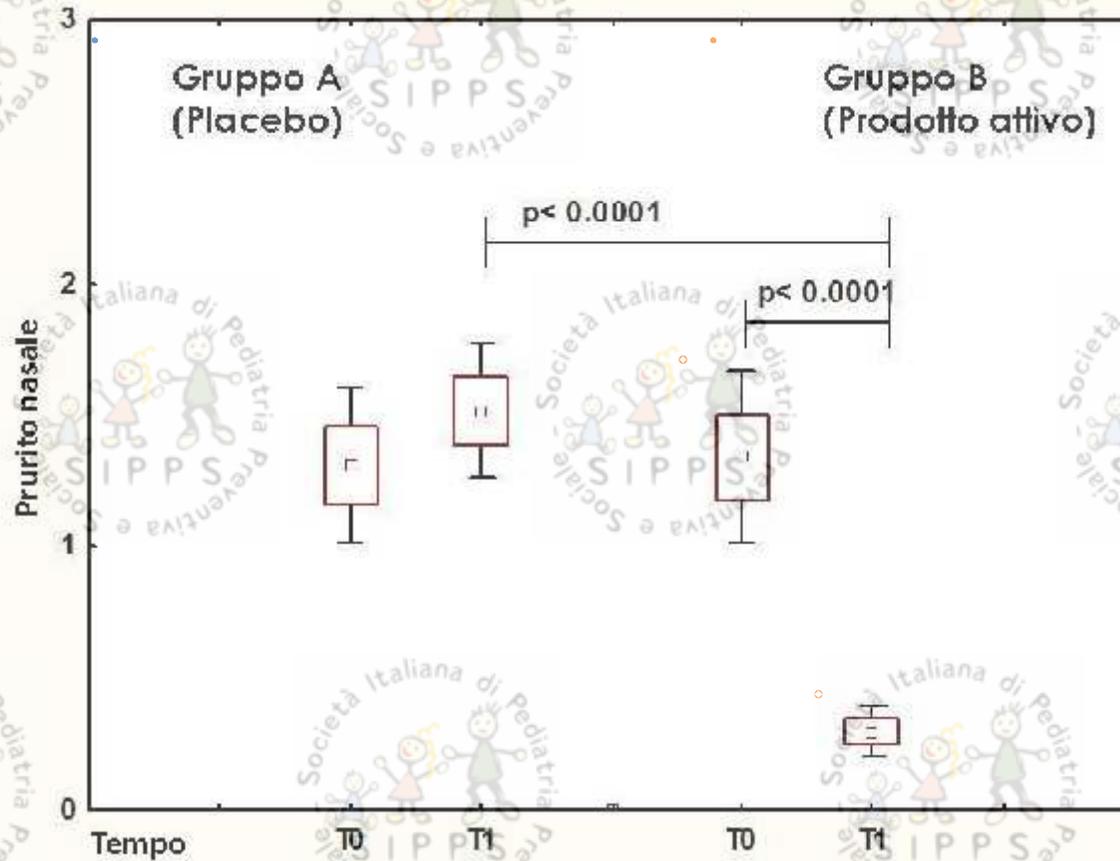
trattati con placebo

Resveratrol plus carboximethyl- β -glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8

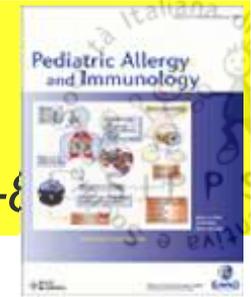


Prurito ($p < 0.0001$)

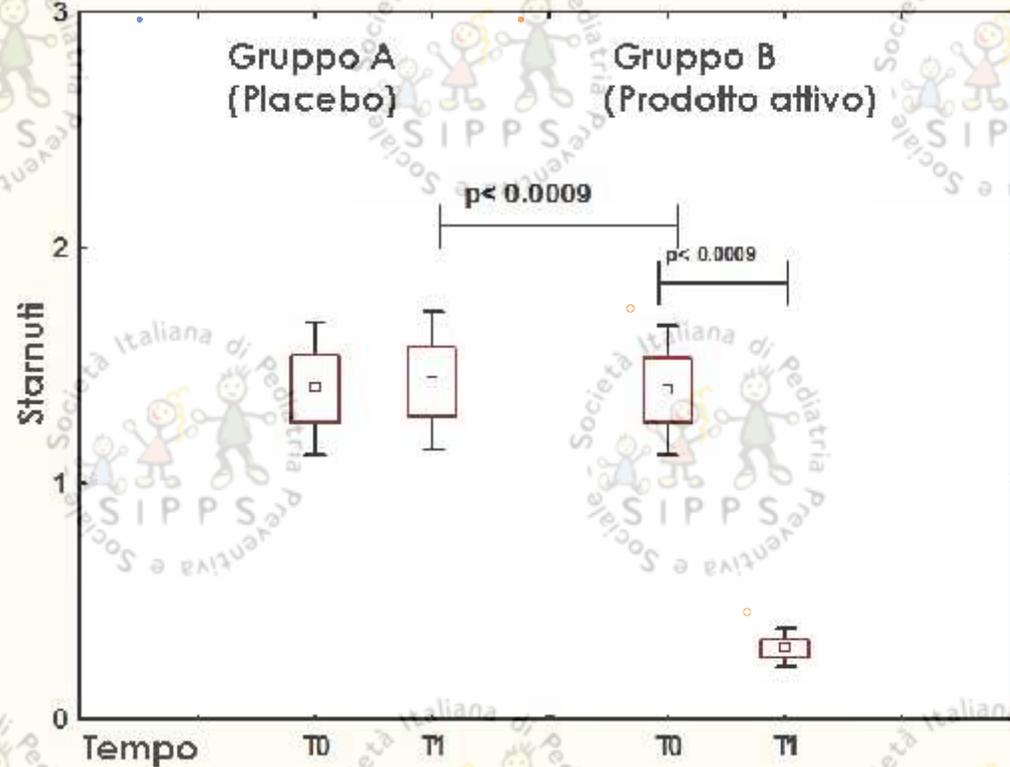


Resveratrol plus carboximethyl- β -glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8

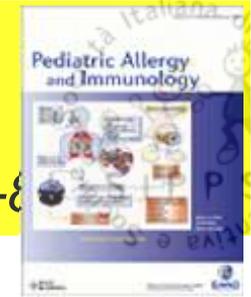


Starnuti ($p < 0,0009$)

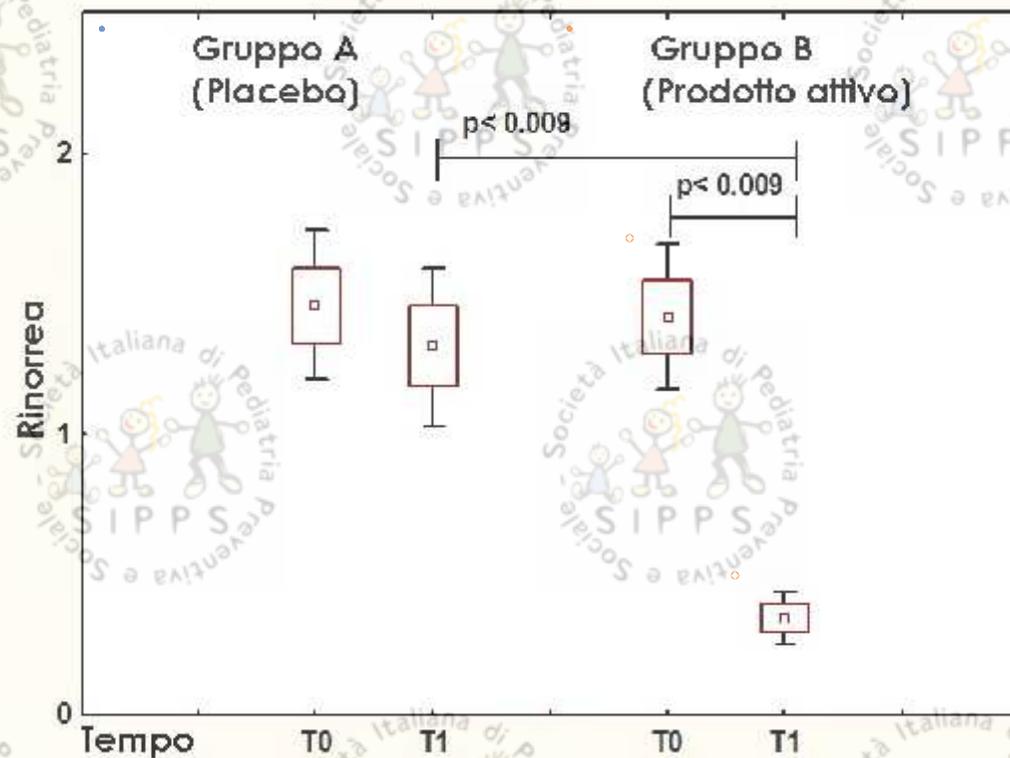


Resveratrol plus carboximethyl- β -glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8

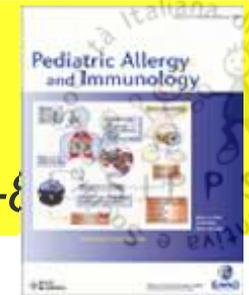


Rinorrea ($p < 0,009$)

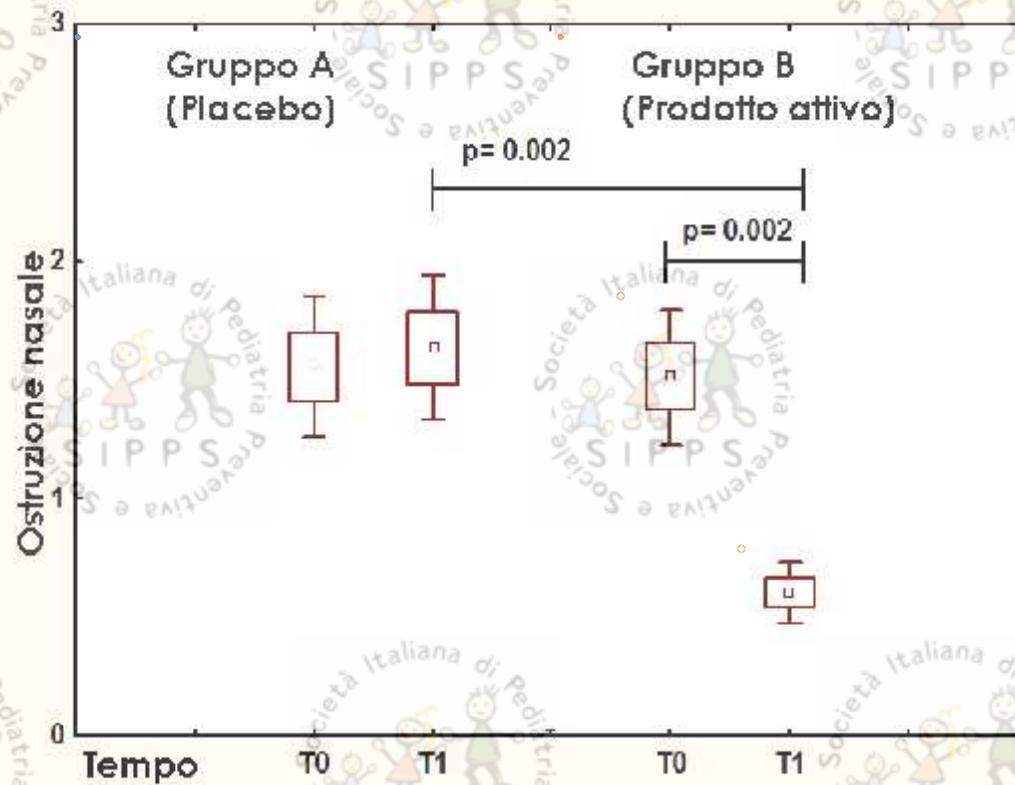


Resveratrol plus carboximethyl-β-glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8

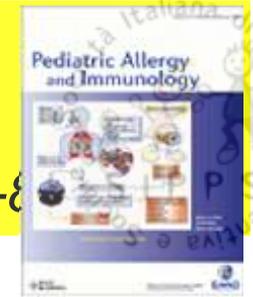


Ostruzione nasale ($p < 0,002$)

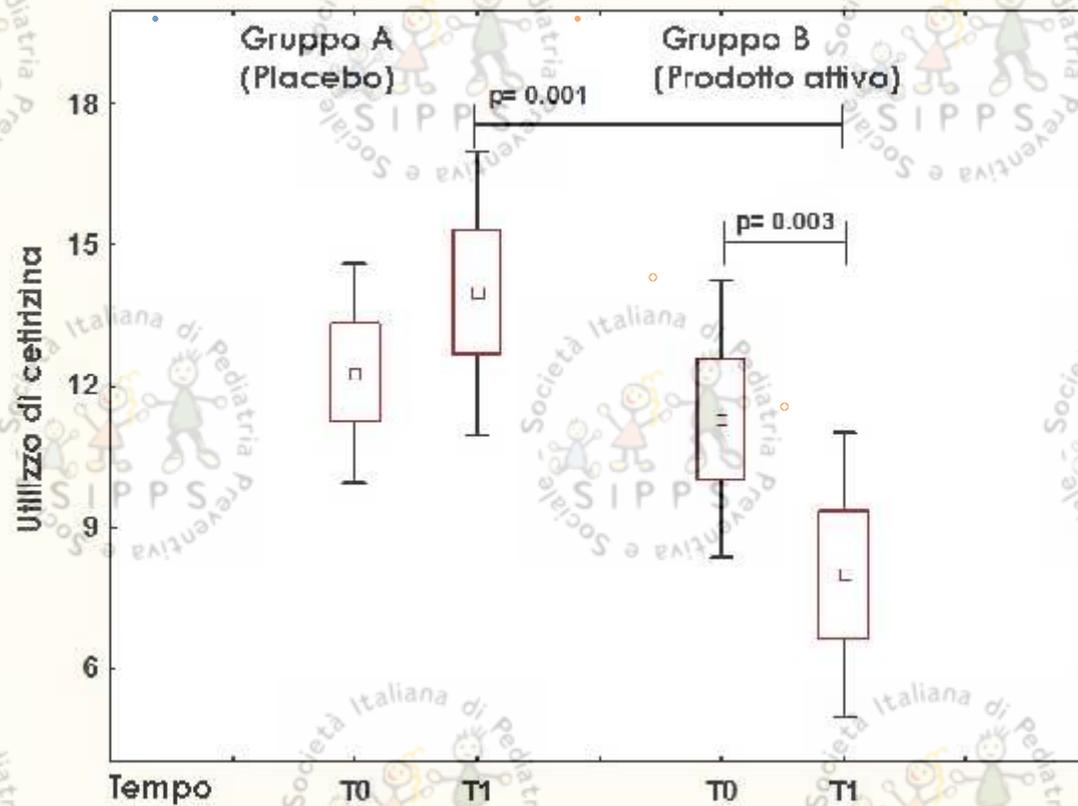


Resveratrol plus carboximethyl-β-glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8

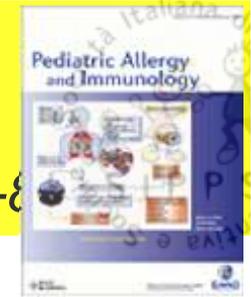


Utilizzo di cetirizina (p=0,003)



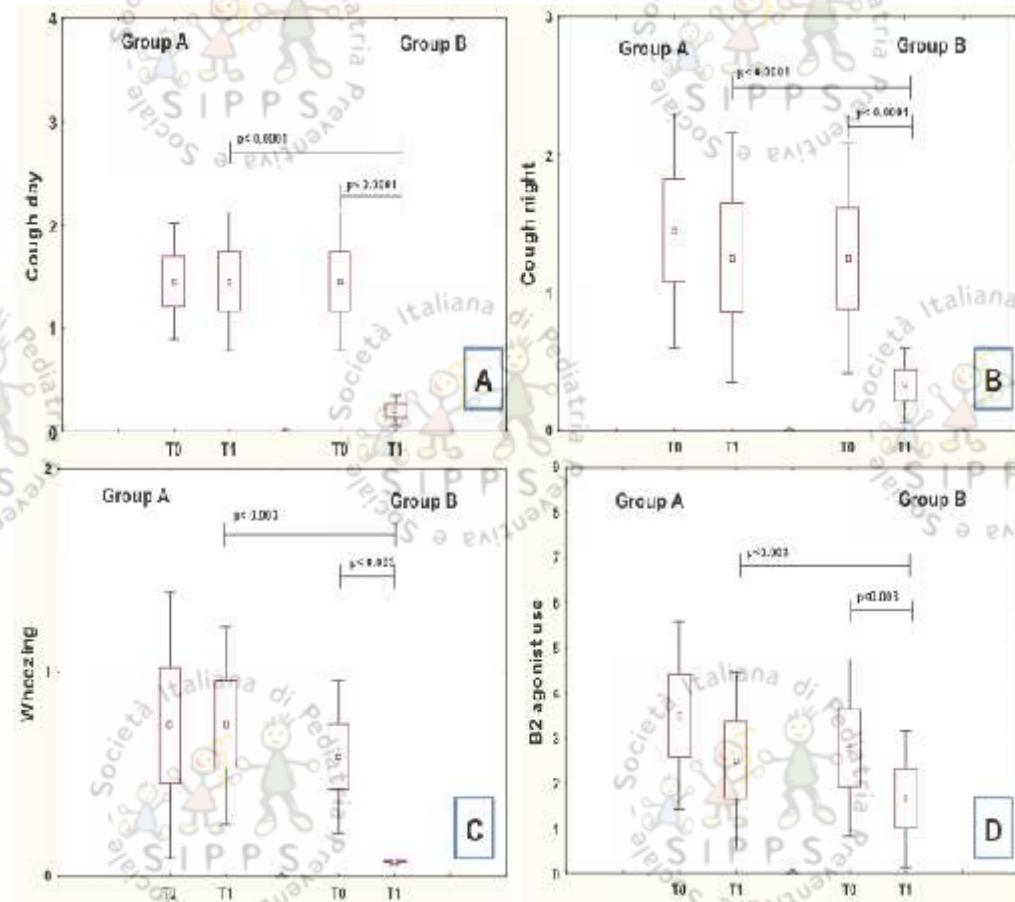
Resveratrol plus carboximethyl-β-glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8



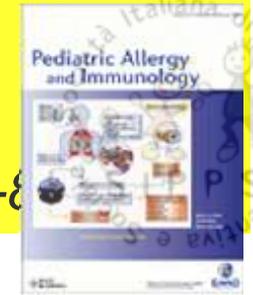
I pazienti trattati con **RESVERATROLO** spray nasale hanno riportato inoltre una significativa **riduzione di** :

- ➔ severità della tosse (sia durante il giorno che durante la notte)
- ➔ intensità del wheezing
- ➔ utilizzo di B2 short-acting
- ➔ giorni con febbre
- ➔ assenza da scuola



Resveratrol plus carboximethyl-β-glucan may affect respiratory infections in children with allergic rhinitis.

Miraglia Del Giudice M et al *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):724-8



Conclusioni

- ▶ Questo studio fornisce la prima evidenza che **la somministrazione intranasale di resveratrolo in associazione con il carbossimetil glucano è capace di ridurre significativamente i sintomi nasali e bronchiali, il consumo di antistaminici, il numero e durata delle infezioni respiratorie migliorando la Qualità della Vita nei bambini con rinite allergica**
- ▶ I risultati ottenuti indirettamente supportano il concetto che **esiste un link tra allergia e infezioni respiratorie e che il resveratrolo + carbossimetil glucano per via nasale si è dimostrato efficace su entrambe.**

Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience

Varricchio A et al *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:93

- 82 bambini (49 ♂, età media $8,1 \pm 2,6$ anni) con rinofaringite acuta affetti da **infezioni respiratorie ricorrenti (RRI)**.
- Dopo trattamento della rinofaringite acuta con tiamphenicolo+n-acetilcisteina+ BDP i pz venivano assegnati random al trattamento con **resveratrolo +carbossimetil- β -glucano (GRUPPO B)** o **soluzione salina isotonica (GRUPPO A)** mediante rinowash[®] mattina e sera x 20 giorni.
- Sono stati valutati giorni con sintomi respiratori, febbre, uso di farmaci, visite mediche, e le assenze scolastiche 30 (T1), 60 (T2), e 90 (T3) giorni dopo l'inizio del trattamento.

Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience

Varricchio A et al *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:93

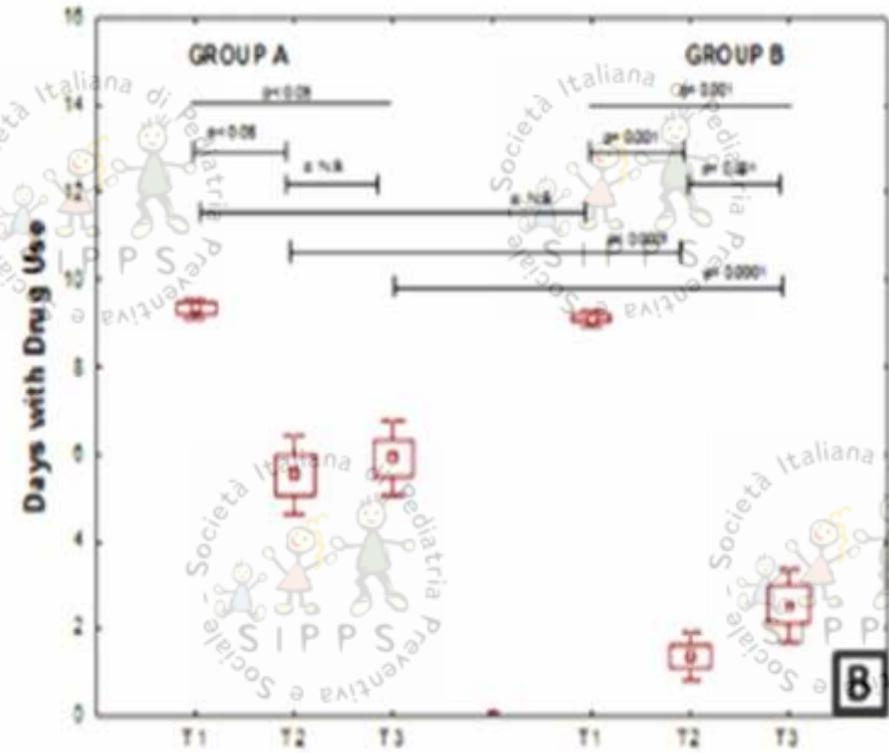
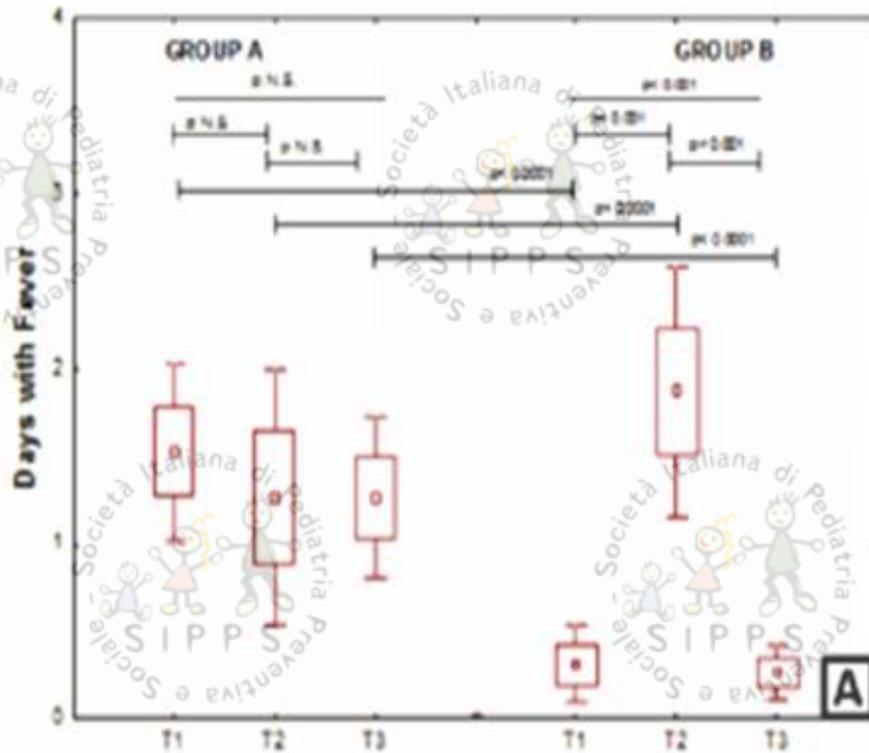
Sintomi clinici (giorni con sintomi) valutati nel Gruppo A e nel Gruppo B a T1, T2 e T3

Symptoms	Group A			P value	Group B			P value
	T1	T2	T3		T1	T2	T3	
Nasal obstruction	3.3 \pm 1.7	6 \pm 4.4	8.3 \pm 5.2	< 0.001	3.7 \pm 1.7	1.2 \pm 1.4	1.6 \pm 2.2	< 0.001
Rhinorrhea	5 \pm 1.5	8.5 \pm 6.1	12.1 \pm 5.7	< 0.001	4.7 \pm 1.6	3 \pm 2.9	2.8 \pm 3	< 0.001
Sneezing	0.7 \pm 1	1.6 \pm 2.3	1.3 \pm 1.7	< 0.001	0.8 \pm 1.3	0.3 \pm 1.1	0.3 \pm 1.1	< 0.001
Cough	3.5 \pm 3.3	3.5 \pm 3	3.6 \pm 3.2	N.S.	3.5 \pm 3.2	1.9 \pm 2.7	2.2 \pm 3.1	0.002

Il resveratrolo è stato in grado di ridurre in modo significativo il numero di giorni con ostruzione nasale (p<0.001), rinorrea (p <0.001), starnuti (p <0.001) e tosse (p = 0,002).

Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience

Varricchio A et al *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:93



Nel gruppo trattato con Resveratrolo (gruppo B) è evidente una riduzione statisticamente significativa della **febbre** ($p < 0.001$) e **l'uso di farmaci** ($p < 0.001$).

Resveratrol plus carboxymethyl-β-glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience

Varricchio A et al *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:93



I nostri dati suggeriscono che il trattamento aerosolico con resveratrolo + carbossimetil-β-glucano esercita un effetto preventivo nei bambini con IRR.

Nel gruppo trattato con Resveratrolo (gruppo B) è evidente una riduzione statisticamente significativa riguardo le **visite mediche** ($P < 0,001$), e le **assenze scolastiche** ($p < 0.001$).

TAKE HOME MESSAGE

Il Resveratrolo + Carbosimetil glucano nasale:

- Inibisce la replicazione del Rinovirus e del suo recettore ICAM1 sulle cellule epiteliali nasali
- Migliora i sintomi nasali (anche nei bambini allergici)
- Riduce il numero e la durata delle infezioni respiratorie (IRR !!!)
- Riduce i giorni con malattia
- Riduce le assenze da scuola (QOL)
- Riduce i trattamenti antibiotici e antistaminici

GRATE

