

**PREVENZIONE E
TRATTAMENTO
DELLE RADIODERMITI
DELLA MAMMELLA**

HA+AAs

***SODIO
JALURONATO
ALL'1,33%***

***leucina
0.15%***

***glicina
1%***

***POOL DI
AMMINOACIDI
AL 2%***

***prolina
0.75%***

***lisina HCl
0.1%***

HA+AAs, nuove evidenze sperimentali



Available online at www.sciencedirect.com



acta
histochemica
www.elsevier.de/acthis

Volume 111 · 2009

4

Topical application of dressing with amino acids improves cutaneous wound healing in aged rats

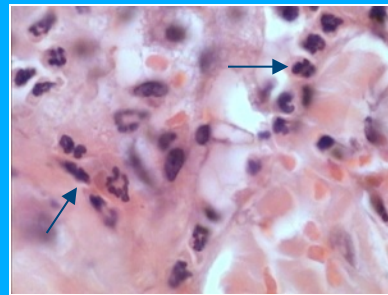
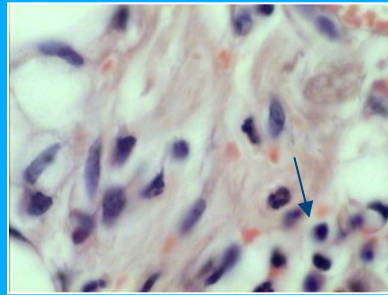
Giovanni Corsetti^{a,*}, Giuseppe D'Antona^b,
Francesco Saverio Dioguardi^c, Rita Rezzani^a

HA+AA

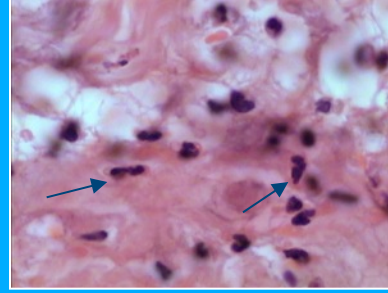
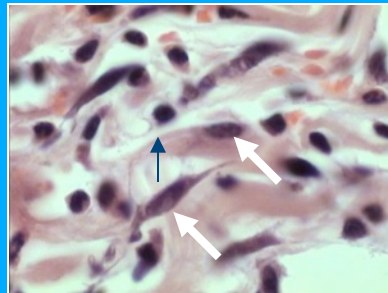
Na - ialuronato

**Infiltrato
Infiammatorio e
Fibroblasti (E.E.)**

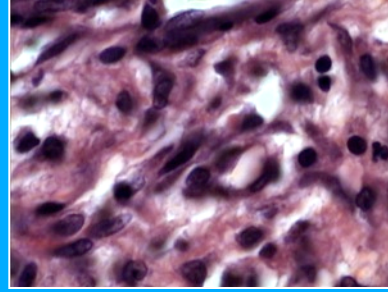
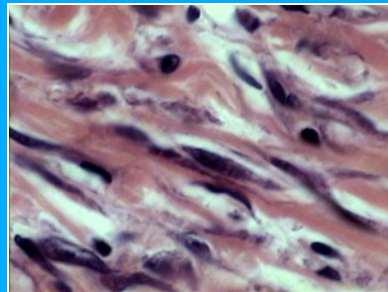
1 gg



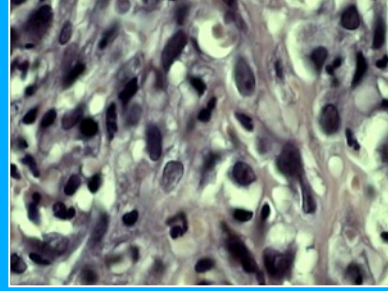
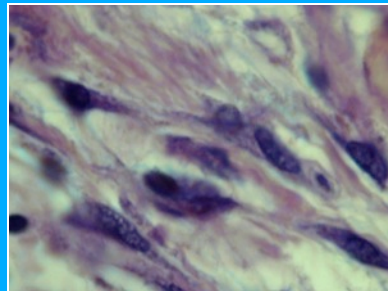
3 gg



5 gg



10 gg



**L'applicazione di
HA+AA**

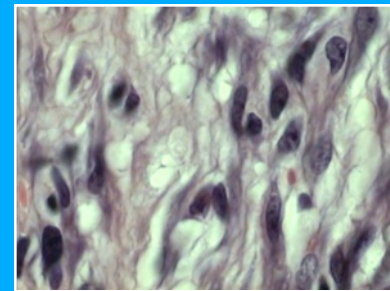


**Infiltrato
infiammatorio**



**proliferaz.
fibroblastica**

Controllo



HA+AAs

Na - ialuronato

Fibre collagene
Sirius- Red
(Luce polarizzata)

1 gg

lesione

lesione

3 gg

lesione

lesione

5 gg

lesione

lesione

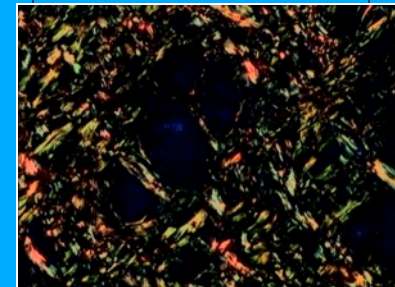
10 gg

lesione

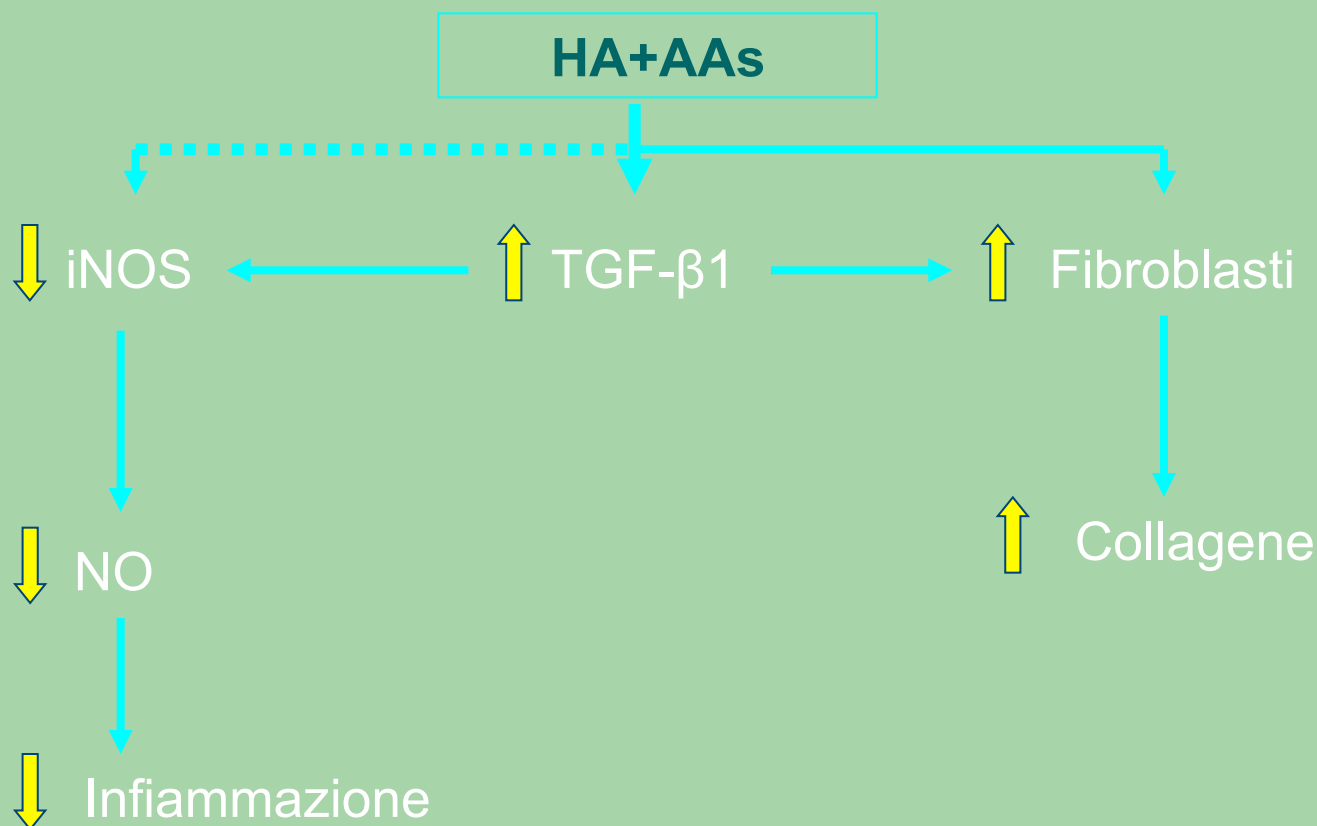
lesione

L'applicazione
di **HA+AAs**
favorisce la
precoce
produzione di
fibre collagene

Controllo



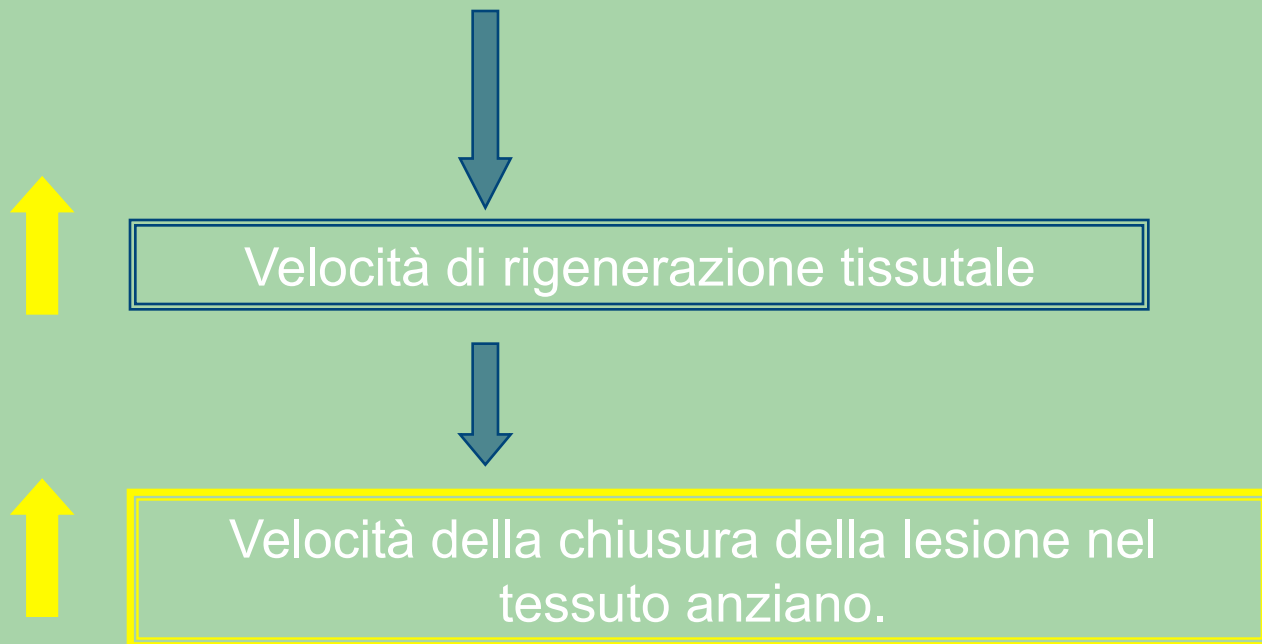
Globalmente i risultati suggeriscono la possibilità che il contenimento dell'espressione di iNOS, verosimilmente da parte di TGF- β 1, possa favorevolmente modulare la produzione di citochine durante la fase infiammatoria e quindi favorire la fase proliferativa.



Conclusioni

HA+AAs si è dimostrato efficace nel

- a) limitare la risposta infiammatoria (↓ iNOS ↑ TGF-β1 ↑ eNOS)
- b) favorire la proliferazione fibroblastica
- c) favorire la neo-produzione di sottili fibre collagene.



ENHANCEMENT OF FIBROBLAST PROLIFERATION, COLLAGEN BIOSYNTHESIS AND PRODUCTION OF GROWTH FACTORS AS A RESULT OF COMBINING SODIUM HYALURONATE AND AMINOACIDS

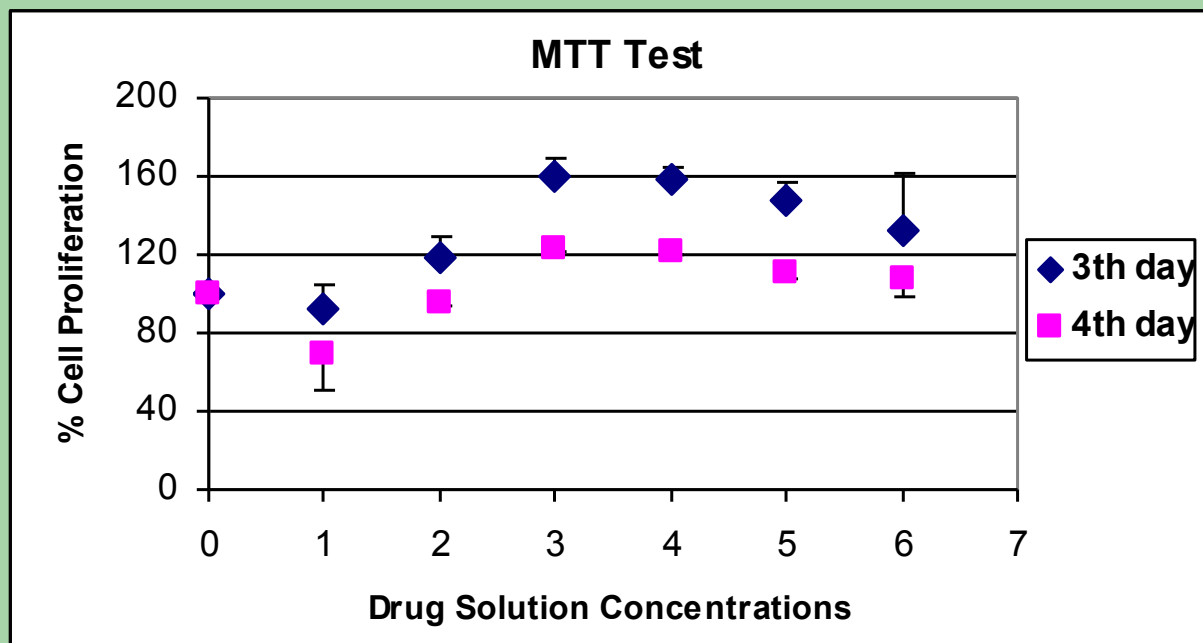
M.A. MARIGGIÒ, A. CASSANO, A. VINELLA, A. VINCENTI, R. FUMARULO,
L. LO MUZIO¹, E. MAIORANO², D. RIBATTI³ and G. FAVIA⁴

Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari Medical School;
¹Department of Surgical Sciences, University of Foggia Medical School; ²Department of Pathological Anatomy; ³Department of Human Anatomy and Histology, ⁴Department of Dental Sciences and Surgery, University of Bari Medical School, Italy

Received January 1, 2009 – Accepted March 30, 2009

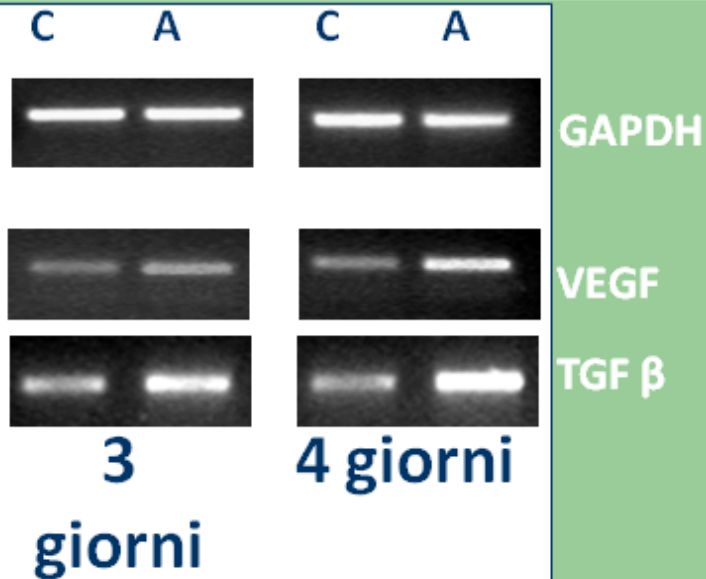
Fibroblasts play a key role in tissue healing by producing the majority of extracellular matrix components, favouring granulation tissue formation, and stimulating re-epithelialization. Hyaluronan is a component of ECM and its anti-inflammatory effects and properties in enhancing wound closure are well known. In this study, we examined the effects of Aminogam® gel, a new pharmacological preparation suggested to improve wound healing, composed of hyaluronic acid, proline, lysine, glycine and leucine, on human fibroblasts. Results show that fibroblasts treated with hyaluronic acid plus aminoacid solution increased their proliferative activity, collagen I and III, and fibronectin synthesis. Moreover, HA plus aminoacid solution increased the expression of transforming growth factor beta, connective tissue growth factor, interleukin-6 and -8, assayed by RT-PCR. These results suggested that Aminogam® gel, involved in several stages of wound healing, as fibroblast proliferation, granulation tissue formation, ECM component deposition, and production of cytokines, may be a useful device to favour and accelerate wound closure.

VALUTAZIONE DELLA PROLIFERAZIONE CELLULARE DEI FIBROBLASTI



Cellule MRC-5 (fibroblasti umani) incubate per tre e quattro giorni con concentrazioni crescenti di acido ialuronico + aminoacidi

Valutazione dell'espressione genica (RTP-CR)

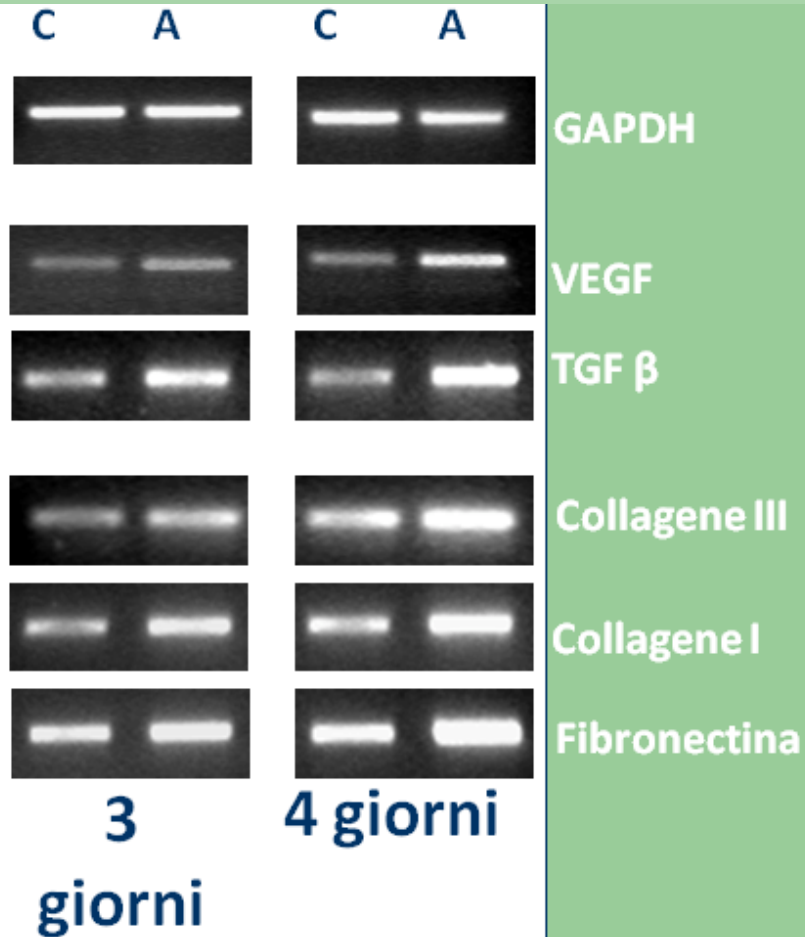


TGF β (Transforming Growth Factor- β 1) prodotto da macrofagi e piastrine e dai fibroblasti nella fase proliferativa

Stimola la migrazione e la proliferazione dei fibroblasti
Stimola la riepitelizzazione e la trasformazione fenotipica dei fibroblasti in mio-fibroblasti

Insieme a VEGF (vascular endothelial growth factor) incrementa la neoangiogenesi

Valutazione dell'espressione genica (RTP-CR)



Fibronectina più importante glicoproteina della ECM
Promuove la migrazione e l'adesione dei fibroblasti, fornisce supporto ai capillari.

Collagene I 80% del collagene dermico

Collagene III 10-20% del collagene dermico

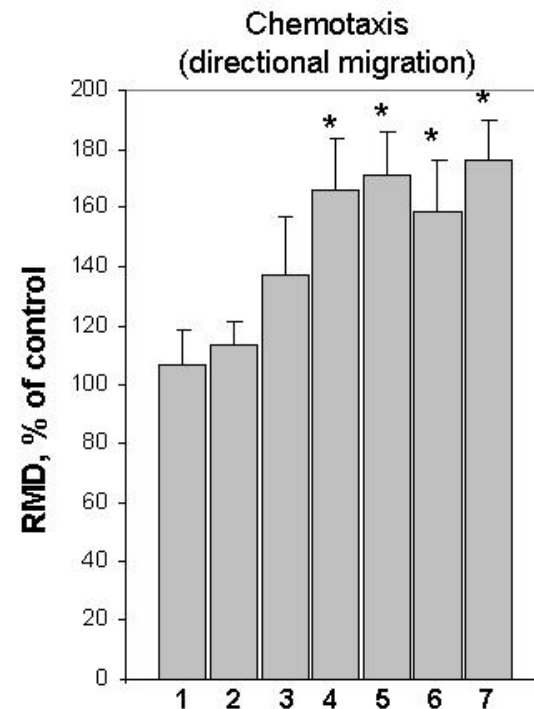
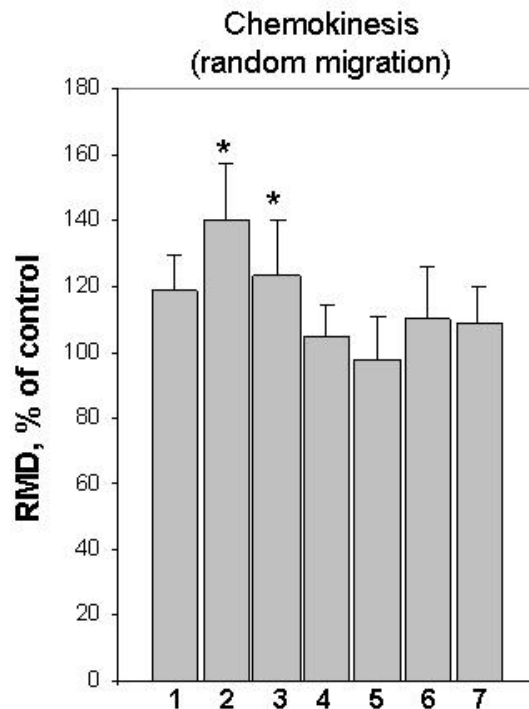
Aumentano la resistenza della ferita e facilitano la migrazione dei macrofagi e delle cellule endoteliali

Sintesi in funzione della disponibilità degli AA

**Aminoacid-enriched sodium hyaluronate enhances
keratinocyte scattering, chemotaxis and wound healing
through integrin β 1-dependent mechanisms**

Giuseppe Colella^{1*}, Antonio Vicidomini¹, Nicola Cirillo², Giovanni Maria Gaeta¹, Salvatore D'Amato¹

HA+AAs promotes directional migration of keratinocytes



Prevention of oxidative stress-induced oral fibroblast senescence by sodium hyaluronate

N. CIRILLO¹, M. MCCULLOUGH¹, and G. COLELLA², ¹Melbourne Dental School & CRC Oral Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia, ²Head and Neck Oncology, University of Napoli, Napoli, Italy

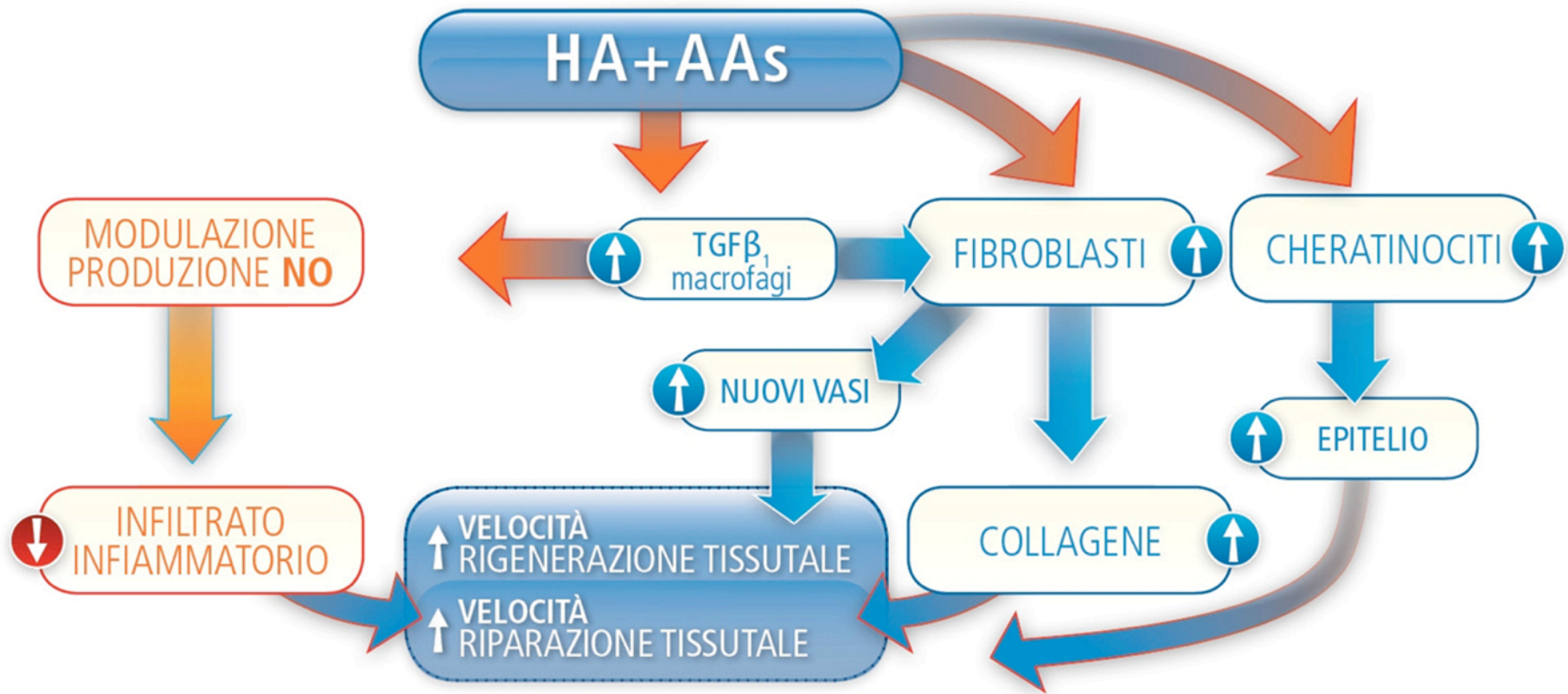
Abstract

Objective: Virtually all patients receiving radio- and chemotherapy for head and neck cancer develop oral mucositis, a severe and highly debilitating condition. Since the onset of mucositis is related to the production of reactive oxygen species (ROS), here we investigated a possible protective effect of sodium hyaluronate enriched with aminoacids (Mucosamin®) in the damage to oral tissues induced by oxidative stress both *in vitro* and *in vivo*.

Method: Normal oral stromal fibroblasts (NOF) and keratinocytes (NOK) were used for the *in vitro* study. Oxidative stress was induced with H₂O₂ and senescence markers were investigated by Western blot (p16) and immunofluorescence (SA-Bgal). Metabolic effects on keratinocytes were studied by MTT test. The clinical study was a case-series of nine patients undergoing chemotherapy, radiotherapy, or both. Sodium hyaluronate spray (Mucosamin®, Errekappa, Milan) was used for this study.

Result: Whilst H₂O₂ was toxic to NOK and induced cell death *in vitro*, exposure to H₂O₂ led to long term senescence of NOF, as demonstrated by sustained increase in the levels of p16 and SA-Bgal. Conditioned media from senescent fibroblasts induced detrimental effects on keratinocytes, as shown by MTT. Pre-treatment with Aminogam® could prevent both H₂O₂-induced fibroblast senescence and reduction of metabolic activity of keratinocytes exposed to the conditioned media. The data from a case-series of nine patients undergoing radio/chemotherapy demonstrated that prophylactic use of a hyaluronic acid preparation in the form of spray (Mucosamin®) was effective in preventing the insurgence of oral mucositis.

Conclusion: SH preparations can prevent cellular senescence in oral fibroblasts undergoing oxidative stress *in vitro*. Clinically, prophylactic use of SH virtually abrogates the incidence of oral mucositis secondary to chemoradiation, providing a safe and approachable intervention for this most debilitating condition.



La sua azione si esplica con una protezione dell'integrità della cute nelle fasi precoci delle lesioni con effetto preventivo sulla naturale evoluzione delle stesse; la sua azione ritarderebbe la comparsa di rossore e prurito favorendo la prosecuzione del trattamento radiante senza interruzioni dannose al controllo locale del tumore.

Nei casi in cui il tessuto sia già danneggiato dall'effetto delle radiazioni ionizzanti, l'acido ialuronico, in particolare quando utilizzato in sinergia con gli aminoacidi costituenti del collagene, favorirebbe la formazione di tessuto di granulazione e stimolerebbe altresì la proliferazione e l'attività dei fibroblasti con conseguente produzione di collagene utile alla rigenerazione tissutale.

STUDIO RANDOMIZZATO DI FASE III DI CONFRONTO FRA RADIODERM® SPRAY VERSUS PLACEBO COME AGENTE PROFILATTICO SULLA TOSSICITA' CUTANEA RADIO-INDOTTA NELLE DONNE SOTTOPOSTE A RADIOTERAPIA SULLA MAMMELLA

M. Gatti, G. Belli, A. Salatino, R. Panaia, G. Pusceddu e P. Gabriele

SCOPO: L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'efficacia del Radioderm® Spray (formato da acido ialuronico più aminoacidi costituenti del collagene), confrontato con un placebo (costituito da solo gel), nel prevenire, ritardare, oppure minimizzare la comparsa dell'eritema cutaneo radio-indotto nelle donne sottoposte a irradiazione della mammella.

MATERIALI E METODI: I pazienti sono stati randomizzati tra Radioderm® Spray (n. 53) versus placebo (n. 47); senza alcuna preferenza al momento della randomizzazione. La radioterapia è stata somministrata in 30 frazioni (2 Gy giornalieri): 50 Gy sul volume mammario e boost frequenziale di 10 Gy sul letto tumorale fino ad una dose totale di 60 Gy. I pazienti hanno applicato il prodotto tre volte al giorno, a partire dal primo giorno di trattamento fino a due settimane dal termine del ciclo radioterapico. La tossicità cutanea è stata valutata settimanalmente utilizzando la scala di tossicità RTOG. Ai pazienti è stato inoltre somministrato un questionario sulla qualità della vita e sull'esito cosmetico.

RISULTATI: Utilizzando la scala di tossicità RTOG non vi è alcuna differenza statisticamente significativa per quanto concerne la tossicità cutanea massima durante la radioterapia fra il Radioderm® Spray e il placebo ($p=0,09$). Inoltre non vi è stata correlazione statisticamente significativa fra la massima tossicità e l'habitus della paziente (dimensione del seno).

Pur non essendoci significatività statistica si può però osservare un trend tra l'habitus della paziente e la tossicità cutanea: le pazienti con mammella abbondanti mostrano una tossicità più elevata.

Le pazienti con mammella grandi che hanno ricevuto il Radioderm® Spray hanno avuto meno tossicità a sei settimane dal termine della radioterapia.

E' stato infine osservato un ritardo nella comparsa dell'eritema cutaneo G1 (in media di 6 sedute radioterapiche) nelle pazienti trattate con Radioderm® Spray rispetto a quelle trattate con il placebo, risultato statisticamente significativo ($p<0.05$).

CONCLUSIONI: Pur non essendoci differenza complessiva tra il placebo e il Radioderm Spray nella prevenzione o nella durata dell'eritema radio-indotto, è stato osservato un ritardo nella comparsa della tossicità cutanea G1 nelle pazienti che hanno utilizzato il Radioderm® Spray.

radioderm®
SPRAY

Medical Device di classe IIa CE 0373

Descrizione

RADIODERM® spray protegge l'integrità della cute, trovando impiego nelle fasi precoci delle lesioni con effetto preventivo sulla evoluzione delle stesse. Riduce significativamente la comparsa di arrossamento, prurito e bruciore nell'area esposta alle radiazioni ionizzanti, favorendo il completamento della cura senza indesiderate sospensioni o ritardi.



radioderm® SPRAY

Medical Device di classe IIa CE 0373

Modalità d'uso

- **Iniziare il trattamento con RADIODERM® spray in concomitanza con la terapia radiante.**
- Allontanare dall'area da trattare eventuale materiale estraneo con soluzione fisiologica.
- Prima di applicare il prodotto lavare accuratamente le mani.
- Spruzzare **RADIODERM® spray** e stendere sulla cute irradiata. **Si consigliano 2 applicazioni/die.**

