



Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2023-2024

Vol. 68, n° 1, Gennaio - Marzo 2024

Simposio: Nuove tecnologie per la terapia di precisione respiratoria e audiologica

16 gennaio 2024

Meccanismi fisiopatologici per le nuove terapie di precisione ad alta tecnologia nelle vie respiratorie e in audiologia

L. Di Rienzo Businco, P. Longo

Introduzione

È per noi sempre una grande emozione entrare in quest'aula, forti della storia di 309 anni di sedute scientifiche. Questa è la seconda seduta del 2024, ed è un particolare piacere essere in un consesso così prestigioso, sento tutta la responsabilità di parlare a nome di un gruppo di ricercatori la cui fama non ha bisogno della mia presentazione e con i quali oggi presenteremo un *update* sulle nuove tecnologie. Chi mi conosce sa che il filo conduttore di tutta la mia attività di questi ultimi 10 anni è stata l'innovazione tecnologica nelle malattie respiratorie e in audiologia. In particolare vorrei presentarvi le evoluzioni in termini di chirurgia mini invasive dilatative ad alta tecnologia con *Balloon* per il trattamento delle patologie del primo tratto respiratorio dell'orecchio medio e l'evoluzione della vaporizzazione molecolare. Vedremo, con le relazioni dei Ricercatori con cui abbiamo condiviso le sperimentazioni, come siamo andati avanti in questo tema e quali risultati abbiamo ottenuto, con quale impatto clinico e soprattutto, per quanto riguarda la terapia delle malattie audiolgiche, delle ipoacusie, degli acufeni, parleremo dei meccanismi fisiopatologici che hanno portato all'evoluzione della terapia con *Acufree*.

Nella mia introduzione non posso fare a meno di ricordare il nostro imprenditore amico Pasquale Alecce, che è stato il nostro collante e che mi ha permesso di essere qui e di collaborare con delle persone del calibro di quelle che potete leggere nella presentazione nel programma del convegno, insieme ad altri geni e ad altre persone amiche quali Bruno Brandimarte, Stefano Tonioni e Mario Di Cecio. Sono tutte persone che mi sono state accanto e che hanno grandemente contribuito e ispirato la pubblicazione e la condivisione dei nostri risultati di ricerca: per esempio, col vaporizzatore molecolare potete leggere in bibliografia quale era il Panel dei ricercatori che ho avuto l'onore di coordinare con i brillanti risultati in tema di superamento della barriera ematoencefalica, che abbiamo ancora una volta pubblicato e portato nei nostri consessi scientifici; con il professor Novelli e il professor Tortora abbiamo documentato il raggiungimento degli alveoli polmonari, dei seni paranasali e l'esperienza terapeutica durante la pandemia nella terapia dei disturbi dell'olfatto. Questi sono i nuovi target evolutivi delle indicazioni potenziali col vaporizzatore molecolare in tema di Medicina Personalizzata. Oramai è dal 2015 che abbiamo fortemente chiaro il concetto che ogni paziente è unico e noi medici cerchiamo sempre il più possibile di ritagliare un trattamento sartoriale personalizzato, come lo stesso presidente Obama ci comunicava ancora nel 2015.

Quindi cos'è la Medicina di Precisione? Il professor Novelli lo spiega in maniera magistrale nella sua relazione; è un nuovo modo di valutare la diagnosi e la terapia in Medicina, è un trattamento personalizzato che si basa sull'individualità di ogni paziente ed è per questo che le innovazioni tecnologiche, lo credo fermamente, possono in maniera unica aiutarci ad agire sul meccanismo chiave del processo patologico e diagnostico del paziente, ma soprattutto fornendo un prodotto terapeutico che è in grado di trattare la causa e non la conseguenza del disturbo. Quindi avere una Medicina Personalizzata ci consente di trattare pazienti solo apparentemente con malattie simili e con sintomi simili, ma che in realtà hanno cause della loro malattia molto differenti. Quindi vedremo come con il vaporizzatore molecolare, con *Acufree* e con i palloncini ad alta tecnologia, con gli *stent* riassorbibili siamo in grado di curare anche quella parte non visibile dell'iceberg che rappresenta il cuore della nostra attività di ricerca nell'ambito delle malattie respiratorie. Ricordavamo il *Balloon*, di cui ho avuto il piacere di essere parte inventiva, che è un trattamento intermedio che si pone tra la Chirurgia e la terapia medica; un trattamento molto vantaggioso dal punto di vista dell'impatto biologico perché ha un impatto estremamente modesto sul paziente, quindi molto gradito, ma soprattutto è un trattamento di precisione perché ci consente di raggiungere quelle aree chiave dei seni paranasali e di dilatarle, di riventarle, di curarle ancora una volta con una modalità di precisione e personalizzata. Sappiamo che nell'ambito delle malattie respiratorie sono stati fatti enormi avanzamenti nel corso di questi ultimi anni e la preservazione delle mucose, la sicurezza e la mininvasività della terapia e soprattutto la targetizzazione nelle aree chiave della disventilazione ci hanno consentito di fare un trattamento preciso, che soprattutto rispetti l'epitelio della mucosa respiratoria che rappresenta il cuore della nostra attività clinica.

Da sempre ci applichiamo perché la tecnologia sia al servizio di una Medicina di Precisione; l'avevamo imparato e desiderato dalla frequentazione delle sale operatorie di emodinamica: come fanno gli emodinamisti nelle coronarie o nelle angioplastiche periferiche, la stessa cosa oggi possiamo farla noi con degli *stent* riassorbibili, per esempio medicati con steroidi, che consentono di curare localmente, dove serve, la rinosinusite senza necessità di trattare tutto l'organismo; quindi una terapia ancora una volta di precisione targetizzata sulla singola area chiave, dove siamo in grado di spegnere o di regolare il rubinetto della infiammazione. Cambiando ambito in tema di audiologia, cosa sono gli acufeni? Noi audiologi combattiamo tutti i giorni con le patologie uditive. Sono delle sensazioni uditive illusorie, percepite senza che in realtà ci siano stimolazioni nell'ambiente esterno; quello che non tutti sanno è l'impatto epidemiologico. Questi sono i dati mondiali: circa il 30% della popolazione generale soffre di questo disturbo; un disturbo estremamente invalidante e che è associato a tanti altri sintomi molto specialistici: l'iperacusia, la fonofobia, disturbi del sonno, disturbi del comportamento, disturbi della sfera psichica, che ne fanno una patologia veramente a rilevantissimo impatto sociale con cui noi ci confrontiamo purtroppo tutti i giorni. Finalmente grazie alla terapia multimodale sincrona basata su *Sound Therapy*, onde elettromagnetiche a bassa ed alta frequenza induttive e capacitive, abbiamo una novità per poter trattare, lo vedremo nel corso delle prossime presentazioni e pubblicazioni, anche qui una patologia a rilevantissimo impatto sociale. La tecnologia che viene in soccorso delle terapie personalizzate oggi è irrinunciabile per avere, se vogliamo e come vogliamo, una terapia personalizzata, di precisione predittiva e preventiva, che dovrebbe essere la Stella Polare di tutta la nostra attività nei nostri ambulatori e anche nelle nostre sale operatorie.

Discussione

Entriamo nel cuore del meccanismo di efficacia della vaporizzazione molecolare per scendere nelle applicazioni cliniche e focalizzare la mia relazione sulle differenze e le peculiarità che fanno del vaporizzatore molecolare un trattamento innovativo per i principi che Franco Chimenti spiega nella sua

relazione, e in termini di confronto con la somministrazione per via Aerosol con apparecchio pneumatico tradizionale o con i dispositivi pressurizzati di inalazione. Quello che vogliamo sottolineare è l'importanza e la differenza della nostra vaporizzazione con vaporizzatore molecolare utilizzando un modello che è lo stesso modello citato dal professor Novelli: quello dell'asma. L'asma rappresenta una caratteristica molto tipica di interazione tra genotipo, fenotipo e ambiente; abbiamo visto come è importante comprendere i meccanismi genetici alla base delle patologie per avere una reale efficacia della terapia. È questo lo sforzo che in parte stiamo facendo anche noi con questo gruppo di ricerca che ho l'onore di coordinare per volontà del nostro compianto Pasquale Alecce, che ci ha preceduto nella casa del Padre ma che è sempre qui con noi, e più che mai con gli imprenditori che hanno preso il suo posto e con i ricercatori con cui continuiamo l'attività di ricerca. Avete visto la sua linea di attività per cercare di massimizzare l'efficacia dei farmaci. Il professor Novelli ha puntato l'attenzione su dei temi molto *hot topic*, scottanti direi, della nostra specialità di malattie respiratorie in cui i farmaci, anche i più raffinati purtroppo, hanno una percentuale di inefficacia che è ben nota, soprattutto in ambito pediatrico. Il controllo della malattia non può prescindere dall'efficacia del *device* con cui somministriamo il farmaco; quindi continuiamo ad usare l'esempio dell'asma che sapete è correlata con la malattia delle alte vie respiratorie; la stessa piattaforma mucosale naturalmente affligge dall'orificio nasale fino all'alveolo più distale e sappiamo come lo scarso controllo della malattia respiratoria delle alte vie si riverbera sulle basse vie aeree. Nella *real life* questo impatta in maniera drammatica, queste sono le percentuali: oltre il 30%. Sapete la percentuale e, forse non tutti sanno, la prevalenza dell'asma non controllata in tutta Europa; vedete i dati sono drammatici, si impongono veramente, anche perché in termini di controllo della spesa sanitaria affrontare questo problema guida verso la sostenibilità (il professor Novelli ci riferisce che i costi di un'analisi genetica si sono radicalmente modificati in senso riduttivo) e in questi anni sono dei problemi a cui non possiamo più far finta di non interessarci.

Tra gli ostacoli principali alle terapie respiratorie naturalmente c'è la scarsa compliance, la scarsa aderenza al trattamento e soprattutto l'uso scorretto dei dispositivi inalatori, argomento che ha guidato la Dott.ssa Patrizi e il Prof. Brandimarte nella linea di attività di impiego del vaporizzatore molecolare per la terapia delle vie respiratorie correlata all'aderenza alla terapia. Sapete, abbiamo detto è un problema trasversale che impatta in maniera sociale tutte quante le fasce sociali, e l'aderenza terapeutica ha un impatto sulla salute maggiore rispetto alla singola specificità terapeutica. Questi sono dati dimostrati, c'è tanta bibliografia e su questo tema non mi fermo perché è un dato assodato e i costi legati alla non aderenza aumentano in maniera esponenziale. Il rischio di riacutizzazione, di cronicizzazione e di invalidità, costi diretti, costi indiretti e soprattutto quello che è importante è sempre la soddisfazione del paziente dal punto di vista clinico. Noi sappiamo molto bene, parlando da clinico, che se il paziente è scontento sarà un paziente che non seguirà più la terapia, un paziente che va in *drop out*, e poi soprattutto c'è il tema della *safety*: questi farmaci somministrati a sproposito, come vediamo nella relazione sulla Medicina di Precisione, sono farmaci che costano e intossicano il paziente senza risolvere il problema.

Quali sono i problemi sulla carta ad oggi della terapia standard inalatoria? Il problema è l'educazione dei pazienti che sapete, per chi avesse avuto anche esperienza diretta nell'utilizzo degli inalatori, dei MDI o dei DPI, non è una cosa così banale, specie in età pediatrica ma anche in età adulta; c'è stata un'evoluzione dei propellenti e abbiamo oggi abbandonato i cloro-fluoro-carburi ritenuti dannosi per l'ambiente, abbiamo utilizzato propellenti alternativi. Il problema tra la soluzione e la sospensione, non banale, viene anche modificato col vaporizzatore molecolare: uno strumento in grado di vaporizzare un gas partendo dalla soluzione eliminando e superando i problemi dei macroaggregati, dei precipitati, della scarsa o assente veicolazione nelle basse vie aeree, della difficoltà di preparazione; sono tutte cose che con la vaporizzazione molecolare con un doppio, triplo salto carpiato, superiamo grazie alla ingegnosità dell'idea

inventiva. Come funziona un aerosol tradizionale? Molti di noi lo conoscono bene: c'è una coppa dove si raccoglie il medicinale, una maschera facciale o una cannula nasale per raggiungere le alte vie aeree, un tubo di plastica e un compressore. Sappiamo la gestione molto indagativa per cui in tantissime parti, in larga parte del mondo, l'aerosol non è utilizzato per alcuni di questi motivi, per questo si sono sviluppati gli erogatori pressurizzati utilizzati con o senza *Spacer* (lo *Spacer* è quel tubo che cerca di migliorare ancora una volta l'aderenza e il raggiungimento dei principi farmaceutici delle vie target che vogliamo curare) e lo spray predosato, con dei difetti però: non avere un indicatore della dose residua, quindi ancora una volta Medicina di imprecisione, in totale contrasto con quello che abbiamo detto e che vogliamo perseguire nella nostra attività di ricerca del nostro credo nell'attività clinica; un'eccessiva velocità e soprattutto la difficoltà nella coordinazione, ancora una volta nella corretta aderenza terapeutica e sappiamo che una piccolissima percentuale dei pediatri di famiglia, e la dottoressa Patrizi sa a cosa mi riferisco, dimostra di avere una tecnica inalatoria corretta, quindi non è una cosa banale. Anche solo la via di somministrazione con un *device* come vaporizzatore molecolare che consente di semplificare somministrando un gas, lo stesso Beta 2 *long acting*, lo stesso antileucotrieno, lo stesso anticorpo monoclonale, lo stesso corticoide; superare questo problema non è una cosa banale e queste sono cose per voi magari già note, però l'importanza di come anche la ricerca dell'industria farmaceutica dei *medical device* abbia affrontato il problema di cercare di rallentare la velocità di queste particelle che erano sempre troppo grandi, superiori ai 5 micron e, come spiega il professor Chimenti, esalta l'importanza della micronizzazione sotto il micron che abbiamo ottenuto con la vaporizzatore molecolare.

Il vero problema è che nessun farmaco agisce se non viene assunto, questo è cruciale perché tutta la ricerca, tutti i nostri sforzi, poi cozzano nell'applicazione clinica e purtroppo tutti noi lo riscontriamo nell'esperienza quotidiana quando ci confrontiamo con pazienti respiratori con più comorbidità, e presi dalla fretta tante volte cambiamo farmaco senza assicurarci che ciò che abbiamo prescritto in precedenza sia stato assunto, per cui si va a tentoni. Ma il professor Novelli ci spiega che la genomica della malattia è cruciale, se ancora questo percorso è lungo da fare, se non è alla portata di tutti, però avere un vaporizzatore molecolare, un *device* innovativo ma semplice, ci mette in grado di somministrare il farmaco nell'alveolo dove serve superando i problemi degli errori: l'uso scorretto degli inalatori è una realtà diffusissima, un problema enorme sentito dai medici generalisti, come dagli pneumologi, come dagli otorinolaringoiatri, come dai pediatri e così via, e poter superare queste percentuali di errori che vedete coi *device* più all'avanguardia (*Diskus, Handy-Haler, Turbo-Haler*), oltre il 40%, utilizzando un innovativo *device* semplice come il vaporizzatore molecolare che dirompe superando questi problemi, capite che è una rivoluzione molto grande nelle malattie respiratorie, più in generale nella Medicina respiratoria, i problemi nell'inalazione, nella velocità. Quali sono i vantaggi della terapia inalatoria che potrebbero essere implementati da un utilizzo estensivo del vaporizzatore molecolare? Naturalmente le dosi di farmaco infinitamente inferiori, quello che la stessa strategia che vuole utilizzare il professor Tortora nell'abbassamento delle dosi e della tossicità nei chemioterapici, naturalmente un rapido *onset* d'azione dei farmaci e naturalmente i minori effetti collaterali; però la difficoltà nell'uso di questi dispositivi inalatori è un problema cruciale.

Questo è il messaggio chiave che vorrei dare con la mia relazione e per questo il tema oggi è eminentemente clinico, nonostante l'elevato livello scientifico dei relatori che ascoltiamo oggi, quello che io voglio sottolineare è che avere a disposizione un *device* che semplifichi il trattamento della malattia respiratoria vuol dire migliorare l'efficacia e ridurre i rischi dell'inefficacia, appunto maggiorando le spese farmaceutiche e sappiamo che quest'oggi è un problema attualissimo; tanti sono stati gli sviluppi e le migliorie sui *device* inalatori per erogare le particelle per semplificare e ridurre il numero di errori. Noi ci occupiamo molto di proceduralizzazione dell'attività medica, ed io anche in questo sono una persona

pignola, meticolosa e precisa, e quindi di questo ne ho fatto parte della mia attività di ricerca, di scrittura di protocolli e regole di *risk management* in trattamenti mininvasivi; sappiamo molto bene come tanti di questi *device* poi, estremamente così studiati, purtroppo hanno fatto una fine ingloriosa sempre per l'errore che risiede nella difficoltà della somministrazione. Quindi per concludere, l'importanza e la semplicità di avere un'efficace Medicina che sia realmente personalizzata, dobbiamo uscire da quel concetto *one fits for all*, che cita anche il professor Novelli, dobbiamo avere un *device* giusto per la patologia che vogliamo trattare e quindi crediamo che con il vaporizzatore molecolare per le patologie delle vie aeree, è un problema che possa essere affrontato veramente con tre o quattro step di evoluzione in termini di efficacia e di aderenza.

Rimanendo sul tema delle vie respiratorie, passiamo a trattare quello che è un'altra *milestone* della mia attività professionale: sappiamo che la sindrome respiratoria delle alte vie aeree è intimamente connessa con la malattia delle basse vie e sappiamo che la rinoasma, la rinocongiuntivite, la rinootite sono la stessa malattia e non sono delle comorbidità, hanno dei costi sociali e un impatto sulla qualità di vita, sulla qualità del sonno, sull'ansia, sulla depressione, sulla perfusione cardiovascolare e così via, molto ben documentati. Per fare questo, a proposito di innovazioni tecnologiche, ci siamo da sempre occupati per motivi anagrafici e per motivi familiari di cercare di minimizzare il trauma in questo caso chirurgico, essendo un otorinolaringoiatra, per identificare un trattamento che fosse intermedio tra trattamento medico e trattamento chirurgico; questo non perché siamo buoni, che pure lo siamo, ma perché abbiamo capito che la Medicina di Precisione deve necessariamente ridurre il carico traumatico sulla delicata mucosa respiratoria, per far strada a quel ragionamento terapeutico di efficacia ragionata genomica ultrastrutturale e targettizzato; una Medicina di Precisione per l'appunto, in maniera riassuntiva, che potesse far sì che il "trattamento chirurgico" fosse integrato con le terapie mediche e fosse un trattamento multimodale per massimizzare l'efficacia ed evitare i danni che avevamo con l'approccio monomodale, quando le conoscenze fisiopatologiche erano minori, ma soprattutto non si aveva la tecnologia che poteva consentire una dilatazione precisa e una riventilazione dell'area stenotica e quindi veramente curare la causa del disturbo e non la conseguenza. La sinuplastica con *balloon* consente di dilatare i canali di comunicazione tra seni paranasali e naso e può essere semplicemente eseguita risolvendo l'ostruzione con una dilatazione di pochi secondi (10-12 secondi), a patto di avere la tecnologia e quindi con un rispetto pieno e selettivo della mucosa nasale. Rispettare la mucosa nasale vuol dire prevenire il *post-nasal-drip* che è l'aggravamento della patologia che prosegue nella faringe e nella laringe fino ai bronchi e quindi rispettare ancora una volta l'ultrastruttura che è sede del genotipo della malattia, cercando di identificare e di classificare quei fenotipi un po' come abbiamo ragionato per l'asma e per trattare ogni paziente in maniera individuale, in maniera singola e personalizzata e trattare tantissimi disturbi clinici: la riacutizzazione delle rinosinusiti, il post *nasal drip*, le rinoadenoiditi del bambino, le sinusiti barotraumatica per i *frequent flyer*, per i viaggiatori di treni veloci, cioè per tutti noi, le cefalee rinogena e così via; la chirurgia mininvasiva con questi palloncini che abbiamo brevettato, implementato e descritto nei protocolli, crediamo possa essere un trattamento ancora una volta ad alta tecnologia che è ancillare ai trattamenti somministrati con il nostro vaporizzatore molecolare; abbiamo detto che i diametri sono submicron (0.2 o 0.3 micron); questo è cruciale quando pensiamo di voler raggiungere l'interno dei seni paranasali che sapete è una zona inaccessibile alle terapie tradizionali non chirurgiche, se non a prezzo di dovere sfondare le loro pareti ossee; quindi noi abbiamo la possibilità di entrare in una stanza, quelli che sono i seni paranasali o le vie tubariche uditive, aprendo la porta dai cardini della porta stessa e non abbattendo il muro e sfasciando tutto; questa è una grande rivoluzione perché questo approccio chirurgico aggressivo avviene ancora oggi in molti centri.

Con il vaporizzatore molecolare abbiamo una nuova via di somministrazione, una via inalatoria, che è estremamente versatile che consente ancora una volta in maniera precisa di somministrare singoli

aggregati di molecole, non sospensioni difficilmente quantificabili in termini di quantità di farmaco e soprattutto non targettizzate; quindi i trattamenti della Pediatria naturalmente sono la prima cosa che viene in mente e il vaporizzatore molecolare, come ricordavamo in alcune delle presentazioni precedenti, prescinde dalla forza inalatoria del paziente perché somministra un gas, come ha spiegato bene Franco Chimenti. Un completamento terapeutico con gli altri *device*, altre possibilità terapeutiche, trattamento di sintomi e di sindromi che oggi diciamo orfani di terapia: penso all'anosmia, l'iposmia post COVID, alla terapia contestuale dell'asse delle basse vie aeree, i farmaci biologici, la vera terapia personalizzata e la grande rivoluzione in termini di malattie respiratorie, e questi li abbiamo testati con il professor Novelli attraverso il vaporizzatore molecolare e che potrebbero essere somministrati con il medesimo; le otiti, e come audiologo questo è un problema di cui mi sono occupato in maniera estensiva nell'ultima parte del mio cammino professionale, con il *balloon* possiamo dilatare attraverso un *device* di ultima generazione, che abbiamo messo a punto con l'ingegner Di Cecio, a differenti diametri, differenti lunghezze, differenti angolazioni, adattabile virtualmente a tutte le anatomie in maniera personalizzata con un singolo *device*; ancora una volta ribadiamo l'importanza dello strumento che si adatta alla malattia e non il paziente che si adatta ai provvedimenti terapeutici a disposizione oggi. I vantaggi, in maniera riassuntiva, sono vantaggi nel tempo di vaporizzazione e nelle dimensioni delle microgocce, nell'assenza di condensazione e, lo ricorda anche il professor Chimenti, questo è cruciale; pensiamo ai pazienti intubati, pensiamo alle sovrainfezioni, pensiamo al raggiungimento target sempre con molecole quantificabili non diluite e poi naturalmente il fatto di prescindere dalla forza inalatoria che ci consente di superare tutti i problemi che abbiamo elencato nell'inizio della presentazione. Quindi dimensione delle gocce e soprattutto la pressione.

Gli acufeni, e qui concludo con la nostra veloce carrellata clinica che potrebbe naturalmente impegnarci per ore sulle innovazioni tecnologiche, costituiscono un altro filone di cui ormai ci occupiamo da 8 anni. Abbiamo iniziato con il dottor Alecce con una "chiacchierata al bar" e siamo cresciuti tantissimo, ora siamo scesi da cavallo e camminiamo con le nostre gambe; abbiamo finalmente un nuovo *device*, abbiamo visto che l'innovativo sistema *Acufree* utilizza una terapia multimodale sincrona (*Sound Therapy*) con onde elettromagnetiche a bassa e ad alta frequenza per curare gli acufeni, ma rimaniamo sull'aspetto clinico che mi è stato affidato per questa presentazione, per capire cosa sono gli acufeni; ne abbiamo parlato, l'acufene interessa circa il 30% della popolazione generale, le ipoacusie, che sono correlate spesso agli acufeni, hanno un impatto sociale enorme, un impatto invalidante incredibile, gli acufeni che possono essere bilaterali, centrali, monolaterali, sono sintomi molto eterogenei che cambiano da individuo a individuo. Quello che ancora una volta è lo sforzo che vorrei dire e condividere con voi è che parlare di acufeni non serve a nulla; l'acufene è un sintomo per cui, come dire, non esiste cura come per la febbre. Cosa mi consigli per la febbre? La febbre può essere una febbre postchirurgica, una febbre da tonsillite, una febbre settica da una frattura esposta, una febbre da linfoma. Cioè è importante comprendere che l'acufene riconosce una diagnosi differenziale di questo tipo; esistono acufeni trasmissivi neuro sensoriali centrali, ognuno di questi è una malattia diversa, Novelli lo spiega molto bene, quello che noi possiamo fare è trattare e cercare di fare una diagnosi di precisione; l'acufene tuberico può essere curato con una dilatazione ipertecnologica ma banale e semplice col palloncino *Balloon*; una patologia vestibolare, una patologia cocleare, da ototossicità, va curata in maniera diversa, una patologia centrale o un neurinoma dell'acustico, un'alterazione della conduzione attraverso la via retrococleare va curata in un'altra maniera con il nostro *Acufree*. Con il nostro stimolatore sincrono abbiamo aperto la strada e i risultati preliminari sono stati presentati ormai un anno fa, le pubblicazioni sono cominciate a essere divulgate sulla strada dell'attuale immissione in commercio e quindi sulla messa in atto di queste prime esperienze cliniche definitive con questo *device*; noi immaginiamo che tante cause di acufeni, per esempio pensiamo al trattamento della via retrococleare con i fasci di stimolazioni elettromagnetiche o per esempio a livello

cocleare delle delicate cellule ciliate dell'orecchio interno, possano trovare un trattamento efficace in termini di terapia antiflogistica della via acustica; sappiamo e abbiamo buona conoscenza e grande consapevolezza della eterogeneità, come ho detto all'inizio della mia presentazione, di questo sintomo, che è l'acufene. Avere a disposizione un device innovativo che incominci ad aprire una strada per un trattamento ragionato a questa patologia, era veramente quello che aspettavamo da anni; sono effettivamente 8 anni che noi lavoriamo a questo progetto e credo che oggi con il sistema Acufree si apre una nuova era per un trattamento di precisione anche su questo filone della Medicina.

Grande è la mole di lavoro che è stata fatta e molti filoni di ricerca sono aperti e sono tutt'oggi operativi e quello che crediamo è che veramente la Medicina di Precisione rappresenti il presente per quanto ci riguarda, con tutti gli sforzi in maniera integrata perfettamente in linea con i principi della *Fondazione Integria*: la persona nella sua integrità, la ricerca della salute con un moderno approccio integrato, traslazionale; vedete come tanti specialisti si mettono intorno al paziente per cercare di rendere omaggio alla sua unicità nella sua patologia; abbiamo ormai capito il genotipo e il pabulum sottostante, ma i fenotipi su cui cerchiamo poi di interferire per curarli in maniera specifica sono fortemente dipendenti dalle nostre scelte e dall'ambiente che ci circonda; e quindi la Pediatria, l'Allergologia, l'Osteopatia, la Riabilitazione, l'Immunologia, la Neurologia e la Broncopneumologia e così via, tutti quanti lavoriamo con lo stesso obiettivo, e noi personalmente crediamo che il tirante d'acciaio, il filo conduttore di tutta la nostra attività di ricerca, sia rappresentato dalle nuove tecnologie; crediamo che il futuro della Medicina sarà la rigenerazione e la comprensione di quegli intimi meccanismi, cui fanno riferimento i relatori oggi avvicendati in questo Simposio così pregnante e denso di informazioni. È imprescindibile fare uno sforzo per comprendere, capire e migliorare queste tecnologie con l'aiuto degli inventori e con l'aiuto di chi si occupa di queste malattie, perché dobbiamo fare il salto in avanti; abbiamo visto come questa che sembrava potesse essere fantascienza solamente uno o due anni fa, oggi è presente. Abbiamo molti studi con questi *Medical device*, ne abbiamo molti in fase di prototipazione e quindi presto avremo ulteriori sviluppi.

BIBLIOGRAFIA

Brandimarte B, Di Rienzo Businco L, Cappello F, et al. Nebulization of pharmacological solutions with an innovative medical device based on microvaporization. *Heliyon* 2023; 9: e14673.

Di Rienzo Businco L, Novelli G, Longo P, et al. A novel device to allow blood-brain barrier permeation by molecules. *J Bio Sci* 2023; 5: 2365-9.

Di Rienzo Businco L, Radici M, Carru F, Longo P. Effectiveness of Kinetic Oscillation Stimulation treatment in persistent moderate-severe allergic rhinitis compared to medical therapy. *J Otolaryngol Res & Rep* 2023; 2: 1-5.

Pavaci S, Tortorella F, Di Rienzo Businco L. New frontiers in balloon sinuplasty. *J Otolaryngol Rhinology* 2022; 5: 1-3.

Prof. Lino Di Rienzo Businco, Dip. Otorinolaringoiatria, Istituto di Medicina e Scienza dello Sport CONI, Roma; Presidente Fondazione Integria

Prof. Lino Di Rienzo Businco, Dip. Otorinolaringoiatria, Istituto di Medicina e Scienza dello Sport CONI, Roma; Presidente Fondazione Integria

Dott. Pasquale Davide Longo, Dip. Audiologia, Sovrano Militare Ordine di Malta, Roma

Per la corrispondenza: dirienzobusinco@centrobusinco.it