



**NUOVE FRONTIERE
NELLA CURA
DELLE PATOLOGIE
ODONTOIATRICHE**

**Ruolo dei prodotti naturali :
Acido Ialuronico, Tea Tree Oil e
Metilsulfonilmetano**



Premessa	1
Aspetti generali dell'acido ialuronico	2
Ruolo fisiologico dell'acido ialuronico	2
Caratteristiche chimico-fisiche	3
Biosintesi e Metabolismo	4
Recettori specifici e proteine di legame	5
Effetti Biologici dell'acido ialuronico	6
Acido ialuronico nella riparazione e rigenerazione tissutale	6
Acido ialuronico nella modulazione della risposta infiammatoria	7
Impiego terapeutico dell'acido ialuronico	7
L'acido ialuronico nella cura delle patologie odontoiatriche	8
L'acido ialuronico in Odontoiatria	8
La flora batterica e le parodontopatie	9
Gli agenti etiologici delle parodontopatie	10
Fattori di virulenza delle parodontopatie	11
Ruolo dell'acido ialuronico nelle parodontopatie	12
Un nuovo approccio terapeutico nelle patologie odontoiatriche	14
Il ruolo dell'Acido Ialuronico	14
Il ruolo del Tea Tree Oil	15
Il ruolo del Metilsulfonilmetano	16
L'impiego clinico di Acido Ialuronico, Tea Tree Oil e Metilsulfonilmetano	17
Bibliografia	19

NUOVE FRONTIERE NELLA CURA DELLE PATOLOGIE ODONTOIATRICHE

L'acido ialuronico è una molecola di largo impiego in diversi settori della medicina. L'elevata biocompatibilità rende conto di un profilo di sicurezza molto alto. Gli studi di biochimica e genetica molecolare stanno facendo luce sul ruolo fisiologico ed eziopatogenetico dell'acido ialuronico.

Molti suoi effetti biologici sono stati evidenziati e clinicamente confermati: è il caso dei processi di cicatrizzazione e riparazione tissutale. Altri, nonostante il largo impiego hanno la necessità di essere ulteriormente supportati, è il caso degli effetti sulle articolazioni dei soggetti con osteoartrosi.

L'impiego in implantologia sfruttando gli effetti osteogenici sono di grande interesse ma richiedono conferme approfondite attraverso studi ben dimensionati.

Le **proprietà biochimiche e farmacologiche** fanno dell'acido ialuronico un prodotto di grande efficacia ed enormi potenzialità per l'odontoiatria, le sue **proprietà cicatrizzanti e rigeneranti** il tessuto connettivo sono ampiamente utilizzabili per il trattamento di ferite chirurgiche o traumatiche. **Gli effetti antinfiammatori ed antiedemigeni** unitamente alle capacità di formare una barriera protettiva, ne sostengono e ne caratterizzano l'efficacia nel trattamento delle parodontopatie e nelle malattie della mucosa orale come le stomatiti aftose.

Ma ciò che si delinea dall'analisi della letteratura più recente è che, contrariamente ad altri settori, l'impiego odontoiatrico richiede una particolare attenzione per la presenza nel cavo orale di microorganismi opportunisti alcuni dei quali altamente virulenti che possono modificare significativamente la risposta al trattamento con acido ialuronico. Il contemporaneo impiego locale di principi attivi in grado di preservare acido ialuronico dall'aggressione batterica, quali il Tea Tree Oil ed il Metilsulfonilmetano, ne possono migliorare significativamente gli effetti in termini di efficacia e durata d'azione.

ASPETTI GENERALI DELL'ACIDO IALURONICO

Ruolo fisiologico dell'acido ialuronico

L'acido ialuronico, è un componente essenziale della matrice extracellulare del tessuto connettivo. Fu scoperto nell'umor vitreo dell'occhio ⁽¹⁾, ma successivamente è stato evidenziato che l'acido ialuronico é presente nel organismo umano in maniera pressoché ubiquitaria e particolarmente concentrato nella cute, nelle articolazioni e nei tessuti parodontali . Quasi tutte le cellule del corpo umano, hanno la capacità di sintetizzare acido ialuronico già durante la fase embrionale, e questo implica un suo ruolo funzionale in diversi processi biologici fondamentali.

La quantità totale di acido ialuronico nell'organismo umano é stimata in circa 12 g ⁽²⁾ e in condizioni fisiologiche é generalmente presente come sodio ialuronato.

Alcune delle sue funzioni fisiologiche sono attribuibili al suo ruolo strutturale nella matrice extracellulare. Le catene polimeriche di acido ialuronico si organizzano e si legano alle altre componenti creando una struttura di tipo reticolare che ha tre principali funzioni:

- Creare un'impalcatura molecolare per mantenere la forma ed il tono del tessuto.
- Funzionare come barriera contro la libera diffusione nel tessuto di

particolari sostanze o agenti infettivi. Solamente le sostanze dal peso molecolare relativamente basso da poter passare attraverso le "maglie" di questa rete potranno diffondere liberamente nel tessuto; tutte le sostanze dal peso molecolare elevato così come batteri o virus, rimarranno impigliate nella rete. Infatti, molti batteri producono enzimi idrolasici come le collagenasi, le metalloproteinasi e le ialuronidasi, quest'ultima allo scopo di depolimerizzare l'acido ialuronico ed aprirsi un varco per penetrare e infettare il tessuto.

- Regolare l'emostasi dei fluidi tissutali attraverso le sue caratteristiche osmotiche.

Altre sue funzioni fisiologiche sono riferibili al ruolo biologico dell'acido ialuronico nei processi di difesa e riparazione tissutale successivi ad una lesione. Molti di questi effetti potrebbero essere mediati dall'interazione con recettori specifici o proteine di legame. Anche se buona parte delle sue funzioni sono ancora oggetto di studi di ricerca, negli ultimi 20 anni molti aspetti biologici e clinici sono stati evidenziati, tanto che ad oggi l'acido ialuronico è largamente utilizzato in oftalmologia, reumatologia, dermatologia, ingegneria dei tessuti e più recentemente in odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale. Questa molteplicità d'impiego è giustificata dal fatto che le sue funzioni biologiche possano essere attribuite sia alle sue

caratteristiche chimico-fisiche che alle interazioni specifiche con le cellule e con le altre componenti della matrice extracellulare.

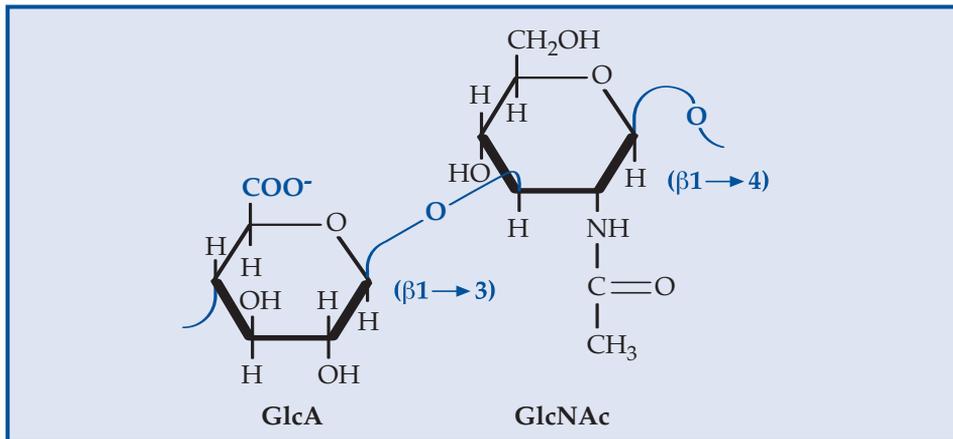
Caratteristiche chimico-fisiche

Chimicamente l'acido ialuronico è un glicosaminoglicano con una massa molecolare compresa tra 2×10^5 e 10×10^6 Da, costituito da una catena polisaccaridica non ramificata prodotta dall'aggregazione di migliaia di unità disaccaridiche formate da residui di acido

in grado di assorbire acqua fino a 1000 volte il proprio volume secco.

Data l'elevata igroscopicità, le soluzioni di acido ialuronico sono estremamente osmotiche, proprietà particolarmente accentuata dalla presenza di albumina serica, come spesso accade nella maggior parte dei fluidi tissutali.

Questa caratteristica ha un'importanza fondamentale ad esempio nella regolazione dell'idratazione tissutale durante i processi infiammatori secondari ad un danno tissutale. La creazione di aree in cui l'idratazione è aumentata risulta in un indebolimento dell'ancoraggio delle cellule alla matrice



glicuronic (GlcA) ed N-acetilglucosammina (GlcNAc). In vivo tutti i gruppi carbossilici sono completamente ionizzati conferendo alla molecola una spiccata polarità e di conseguenza una grande capacità di legarsi ad altre molecole ed in particolare all'acqua, tanto che può ritenersi una delle molecole più igroscopiche presenti in natura essendo

extracellulare, permettendo un distacco temporaneo che facilita i processi di migrazione e divisione cellulare ⁽³⁾.

Le complesse interazioni con l'acqua e gli altri componenti della matrice extracellulare rendono conto del suo ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi dei tessuti e dei fluidi corporei.

I suoi effetti nella emostasi tissutale ne

giustificano ad esempio il largo uso in reumatologia^(4,5,6): la natura viscoelastica dell'acido ialuronico nel liquido sinoviale consente di passare da una soluzione con comportamento essenzialmente viscoso in presenza di basse forze di deformazione (ad esempio quando si cammina), ad un comportamento pressoché elastico in presenza di alte forze di deformazione (durante una corsa) attenuando gli urti durante il movimento. La supplementazione di acido ialuronico nelle articolazioni permette quindi una migliore capacità di movimento riducendo significativamente il dolore in quei soggetti affetti da forme degenerative delle articolazioni.

Le caratteristiche viscoelastiche ne giustificano inoltre l'impiego in oftalmologia come lubrificante ideale in sostituzione del liquido lacrimale che risulta depauperato od assente in determinate condizioni patologiche o dopo interventi di chirurgia oculare o più semplicemente per facilitare l'uso di lenti a contatto^(7,8).

Di più recente interesse sono gli effetti sull'omeostasi cellulare cioè quelli relativi alle interazioni chimiche con il microambiente cellulare. Sono ormai ben note le capacità radical scavenger dell'acido ialuronico^(9,10,11,12) così come sono noti e riconosciuti gli effetti protettivi che esso svolge a favore dei condrociti, fibroblasti e sinoviociti nei confronti di agenti chimici, tossine ed enzimi litici. L'acido ialuronico è dotato inoltre di attività autoregolatoria

intrinseca che consente di mantenere inalterato il turnover fisiologico.

Biosintesi e Metabolismo

L'acido ialuronico è sintetizzato da una famiglia di glicosiltransferasi legate alla membrana plasmatica⁽¹³⁾. La caratterizzazione genica ha portato alla identificazione di tre differenti isoenzimi definiti con HAS (Hyaluronic Acid Synthetase)1, HAS2 e HAS3. Gli studi di genetica hanno evidenziato, per lo meno nell'animale da esperimento, come l'isoenzima HAS2 sia vitale per lo sviluppo già a livello embrionale. Il ruolo specifico di HAS1 e HAS3 non è ancora del tutto documentato, tuttavia, alcuni studi^(14,15) mostrano come HAS3 sia in grado di sintetizzare acido ialuronico a più basso peso molecolare (< 200.000 Da) ed alcune evidenze recenti sembrano indicare che l'acido ialuronico a basso peso molecolare attivi segnali intracellulari in maniera più efficace che l'acido ialuronico ad alto peso molecolare, interagendo con recettori specifici^(16,17). Gli isoenzimi HAS1 ma in particolare HAS2 producono acido ialuronico ad alto peso molecolare⁽¹⁵⁾ e su queste osservazioni si può ipotizzare che HAS2 potrebbe essere importante nella sintesi dell'acido ialuronico ad alto peso molecolare richiesto per la formazione dei complessi a livello della matrice extracellulare quindi importante nella formazione e nel mantenimento dell'integrità dei tessuti.

In condizioni fisiologiche, l'acido ialuronico è presente in forma di polimero ad alto peso molecolare mediamente $> 10^6$ Da. In condizioni di infiammazione/infezione, neoplasie, o distruzione tissutale, si evidenziano elevate concentrazioni di acido ialuronico a più basso peso molecolare come risultato di un'attività di sintesi ex novo oppure di attività di enzimi ialuronidasi od alternativamente per l'intervento di processi ossidativi che riducono la lunghezza del polimero. Questo rappresenta il segnale biochimico che la normale omeostasi del tessuto è stata profondamente compromessa e la conseguente perdita dell'integrità della struttura, momentanea o cronica, espone il sistema ad una possibile aggressione da sostanze esterne e da batteri. Il ruolo fisiologico e patologico di frammenti di acido ialuronico a basso peso molecolare (< 200.000 Da) è ancora controverso ed oggetto di ulteriori studi. Infatti, alcuni studi in vitro hanno evidenziato che tali frammenti possono favorire l'espressione di geni infiammatori sia nei macrofagi ⁽¹⁸⁾ che negli eosinofili ⁽¹⁹⁾, altri studi suggeriscono che l'acido ialuronico a basso peso molecolare potrebbe svolgere alcuni effetti positivi come favorire la migrazione e la proliferazione cellulare nei siti in cui è necessario iniziare un processo di riparazione.

Sulla base di queste osservazioni, le attività biologiche attribuite all'acido

ialuronico possono essere correlate alla massa molecolare, ma mentre alcune correlazioni sono ormai chiarite - ad esempio l'integrità della matrice extracellulare e la viscosità sono legate ad elevato peso molecolare - altre sono ancora oggetto di molti studi con risultati in alcuni casi contrastanti ⁽²⁰⁾.

Il metabolismo dell'acido ialuronico è altrettanto importante nella morfogenesi ed omeostasi dei tessuti. Si è stimato che circa 1/3 (circa 5 g) dell'acido ialuronico viene rimosso e sostituito nell'arco della giornata. Tale rimozione avviene per circa il 30% attraverso una degradazione metabolica in situ ad opera del sistema reticoloendoteliale, per il resto viene trasportato nel torrente ematico attraverso i vasi linfatici ⁽²¹⁾. Alcuni studi hanno evidenziato come i linfonodi stessi siano dotati di capacità di catabolismo dell'acido ialuronico ⁽²²⁾. L'emivita risulta compresa circa tra 1,5-3 giorni. Una volta nel sangue, 85-90% viene eliminato per via epatica. Il rene estrae i frammenti metabolici dell'acido ialuronico per circa il 10%, l'eliminazione urinaria è intorno al 1-2%.

Recettori specifici e proteine di legame

Come sopra esposto l'acido ialuronico è in grado di influenzare le funzioni cellulari modificandone il macro- e il micro-ambiente circostante, questo comporta l'esistenza sulla membrana

cellulare e all'interno della cellula di recettori o comunque di strutture proteiche, chiamate Ialoderine, in grado di riconoscere in maniera specifica l'acido ialuronico ⁽²³⁾.

La prima ialoderina di membrana individuata ⁽²⁴⁾ è stata definita con la sigla RHAMM (Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility), successivamente è stato identificato il CD44 riconosciuto come il primo recettore "integrale" per l'acido ialuronico. L'acido ialuronico inoltre si lega alle molecole di adesione intercellulare ICAM-1 (IntraCellular Adhesion Molecule 1 - molecola di adesione intercellulare) ⁽²⁵⁾. Altre famiglie di ialoderine sono state individuate ma il loro ruolo nella trasmissione dei segnali intracellulari non è ancora stato ben definito ⁽²⁶⁾.

CD44 è ampiamente distribuito nell'organismo ed è considerato il principale recettore di superficie per l'acido ialuronico ^(28, 29). L'interazione tra acido ialuronico e CD44 è stata implicata in una varietà di eventi fisiologici che comprendono: adesione cellula-cellula, adesione cellula-substrato, migrazione, proliferazione ed attivazione cellulare, mantenimento dell'omeostasi locale dell'acido ialuronico uptake e degradazione dell'acido ialuronico ⁽³⁰⁾. La ialoderina RHAMM è presente sia sulla superficie cellulare dove svolge un ruolo primario nel favorire la migrazione cellulare come nel caso dei fibroblasti o dei macrofagi ⁽³¹⁾, sia all'interno della cellula dove sembrerebbe

giocare un ruolo determinante nel mantenimento della struttura del citoscheletro ⁽³²⁾.

ICAM-1 era originariamente considerato un recettore metabolico per l'acido ialuronico ⁽³³⁾. Ad oggi è considerata una molecola di adesione abbondantemente distribuita su cellule endoteliali, macrofagi ed altri tipi cellulari in grado di legarsi con l'acido ialuronico. Il complesso formatosi regola l'interazione intercellulare per esempio tra endotelioцитi e leucociti, durante i processi infiammatori ^(34, 35).

Effetti Biologici dell'acido ialuronico

Acido ialuronico nella riparazione e rigenerazione tissutale

La letteratura è ormai ricca di studi a sostegno del ruolo multifattoriale dell'acido ialuronico nei processi fisiologici di riparazione e rigenerazione tissutale successivi a lesioni di varia origine ^(36, 37). I processi di riparazione tissutale (cicatrizzazione) iniziano attraverso una prima fase di coagulazione per bloccare il sanguinamento, una successiva fase di migrazione e proliferazione delle cellule che rappresentano il primum movens all'organizzazione della nuova matrice extracellulare per deposizione dell'acido ialuronico neoformato e per successiva interazione con il collagene ^(38, 39).

Il ruolo fondamentale nei processi di guarigione ad esempio delle ferite è

evidente se si considera che la risposta fisiologica iniziale ad un danno tissutale prevede la formazione di una matrice temporanea estremamente ricca in acido ialuronico e fibrina ^(39, 40).

Una matrice extracellulare ricca in acido ialuronico è considerata un ambiente molto favorevole per la migrazione e la proliferazione cellulare. Infatti, è stato dimostrato per esempio che il distacco dei fibroblasti dalla matrice e l'inizio del processo di mitosi richiedono una aumentata concentrazione di acido ialuronico ^(41, 42).

Questo perché le caratteristiche chimico-fisiche dell'acido ialuronico consentono di creare un microambiente estremamente idratato e ciò rende il coagulo di fibrina molto più soffice e più facilmente colonizzabile dalle cellule (fibroblasti) che devono costruire il tessuto in via di formazione ^(43,44).

E' stato ipotizzato che nel corso del processo infiammatorio secondario ad una ferita, l'acido ialuronico attraverso l'interazione specifica con i recettori (CD44, ICAM-1, RHAMM) presenti sui fibroblasti e sulle cellule endoteliali ^(45, 46, 47), stimoli fattori necessari per le fasi successive del processo di guarigione: fattori di crescita, citochine (TNF- α , IL-1 β , IL-8) ^(48, 49), eicosanoidi ⁽⁵⁰⁾. Questi fattori a loro volta favoriscono la produzione di acido ialuronico ⁽⁵⁰⁾ ed hanno una azione stimolante la migrazione delle cellule infiammatorie, dei fibroblasti e delle cellule endoteliali

nell'area della ferita.

Acido ialuronico nella modulazione della risposta infiammatoria

La lesione tissutale susseguente ad un insulto infiammatorio, nei primi stadi rigenerativi, è anch'essa particolarmente ricca di acido ialuronico derivante sia dall'aumentata produzione da parte dei fibroblasti o dei cheratinociti sia dall'aumentato apporto sanguigno indotto dalla vasodilatazione reattiva nei siti interessati dal processo flogistico ^(51, 52).

L'acido ialuronico svolge numerosi ruoli in questi stadi iniziali dell'infiammazione:

- Modula i liquidi extracellulari controllando la formazione dell'edema;
- Regola i fenomeni di migrazione cellulare nell'area della lesione ⁽⁵³⁾;
- Impedisce l'intrusione ad una serie di enzimi litici prodotti dalle cellule proinfiammatorie endogene nell'immediata area circostante la lesione ^(9,54).
- Riduce la risposta infiammatoria attraverso l'eliminazione dei fattori infiammatori prodotti dalle cellule come i radicali liberi ^(10,11,55).

Impiego terapeutico dell'acido ialuronico

L'acido ialuronico trova ampia applicazione in dermatologia per la grande affinità con i tessuti cutanei.

Numerosi studi clinici hanno supportato l'uso dell'acido ialuronico in diverse preparazioni cutanee sia a scopo protettivo, come ad esempio in radioterapia ⁽⁵⁶⁾, che curativo in virtù delle sue proprietà cicatrizzanti durante i processi riparativi di ferite, lesioni, ulcere e piaghe da decubito, ulcere di origine diabetica ⁽⁵⁷⁾.

L'applicazione di acido ialuronico esogeno o di biomateriali a base di acido ialuronico nella guarigione di ferite di diversa origine ⁽⁵⁸⁾ ha ottenuto grande consenso in numerose discipline mediche anche in caso di ferite cronicizzanti ⁽⁵⁹⁾. L'acido ialuronico come componente naturale dei tessuti, gioca un ruolo vitale nel mantenimento di un'adeguata funzionalità delle matrici extracellulari tale da permettere il trasporto di sostanze nutrienti e favorire la proliferazione e migrazione dei fibroblasti e dei cheratinociti durante la fase di riepitelizzazione ^(30,39).

Alcuni studi eseguiti in passato hanno dimostrato inoltre che durante la fase di rimodellamento nei processi di cicatrizzazione, elevate concentrazioni di acido ialuronico sono in grado di ridurre la deposizione di collagene e quindi di diminuire la formazione di cicatrici fibrose ^(60,61).

L'impiego clinico dell'acido ialuronico si è enormemente esteso ad altri settori, così la somministrazione intraarticolare di acido ialuronico ⁽⁶²⁾ è utilizzata da diversi anni nella pratica clinica per il trattamento del dolore del ginocchio in

corso di osteoartrosi ^(63,64) ed il suo impiego si è allargato anche ad altre articolazioni comprese quelle temporo-mandibolari ⁽⁶⁵⁾.

L'acido ialuronico viene inoltre utilizzato nell'intervento di cataratta come sostanza in grado di proteggere l'endotelio corneale dal trauma meccanico associato all'intervento ^(6,67).

L'acido ialuronico viene impiegato nell'intervento di cheratoplastica, nell'approccio chirurgico al distacco di retina e a traumi oculari e nell'intervento di resezione trasecolare ⁽⁶⁸⁾. Più recentemente è diventato componente essenziale per le lacrime artificiali nella terapia della sindrome della secchezza oculare ^(69,70).

L'ACIDO IALURONICO NELLA CURA DELLE PATOLOGIE ODONTOIATRICHE

L'acido ialuronico in Odontoiatria

Pur se studi preliminari sono comparsi negli anni '70, solo negli ultimi anni l'impiego di acido ialuronico in odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale ha subito una forte accelerazione, da una parte per il ruolo particolarmente importante nei processi di riparazione tissutale e cicatrizzazione post intervento nonché per il suo ruolo nei processi infiammatori acuti e cronici che interessano i tessuti parodontali, dall'altra per il suo crescente interesse nei processi

di rigenerazione ossea sia negli interventi di implantologia che in quelli susseguenti ad estrazione dentaria.

La flora batterica e le parodontopatie

L'impiego dell'acido ialuronico in odontoiatria richiede alcune osservazioni preliminari in quanto la cavità orale costituisce un ecosistema formato da habitat molto diversi tra loro. E' caratterizzata inoltre da un'elevata dinamicità dovuta alla continua eliminazione ed introduzione di batteri e alimenti. L'ecologia microbica della cavità orale è, insieme a quella del tratto intestinale, una delle più ricche e complesse del nostro organismo e la bocca è popolata da microorganismi opportunisti perfettamente adattati all'ambiente. I batteri abitano il cavo orale dalla nascita al termine dei nostri giorni. Oltre 300 specie sono in grado di colonizzare la bocca e nei singoli individui è possibile dimostrarne in media 150-200 specie ^(71, 72). Questo sta ad indicare che ogni modificazione sia essa fisiologica che patologica della mucosa orale deve interagire con la flora batterica residente.

Certamente la dieta e le condizioni fisiche personali sono fattori che concorrono ad influenzare l'ecosistema orale, ma localmente i più importanti sono: la presenza della placca, la saliva ed il liquido crevicolare, gli esiti degli interventi odontostomatologici, l'igiene orale.

La saliva fornisce la così detta pellicola

acquisita ed ha una composizione in sali minerali, glicoproteine, enzimi che dovrebbero limitare l'attività cariogena di alcuni batteri mantenendo il pH tra 6 e 8. Le zone acide come la placca sono difficilmente raggiunte dalla saliva ed il numero elevato di batteri nonché i loro metaboliti influiscono sensibilmente sul grado di acidità.

Il liquido crevicolare fluisce attraverso l'epitelio nel solco gengivale, ha una composizione chimica molto simile a quella del siero: albumina, emina, gamma-globuline, IgG, IgM, IgA e cellule del sistema immunitario.

La produzione di liquido crevicolare aumenta durante i processi infiammatori e malattie periodontali ed in tal caso può arricchirsi di acidi grassi ed enzimi di origine batterica come le metalloproteinasi e le ialuronidasi che depolimerizzando le catene di acido ialuronico favoriscono l'infiltrazione dei microrganismi nei tessuti con conseguente sovra-infezione.

La placca dentale è stata definita come un accumulo di cellule microbiche, non mineralizzato, che aderisce tenacemente alla superficie dei denti. Essa è composta da una matrice organica che deriva dalle glicoproteine salivari e da prodotti microbici extracellulari e per sua natura non può essere rimossa da semplici manipolazioni meccaniche come il lavaggio con lo spazzolino e dentifricio ma è necessario un regolare intervento odontostomatologico di abluzione.

Nel biofilm supragengivale normale la

carica batterica è bassa⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾, le specie Gram-positive predominano e quelle Gram-negative sono rare. In queste condizioni normali ed in assenza di fattori di rischio la crescita di un biofilm che non contenga patogeni orali riconosciuti è contrastabile da parte dell'organismo.

L'acquisizione di specifici agenti etiologici di origine batterica rompe questo equilibrio e si assiste ad un abnorme e patologico aumento del biofilm con carica batterica molto alta (10^6 - 10^8) e conseguente formazione di placca. Le parodontopatie più frequenti come la gengivite e la parodontite che si sviluppano con l'aumento dell'accumulo della placca, riconoscono quindi una etiopatogenesi infettiva⁽⁷³⁾.

Gli agenti etiologici delle parodontopatie

Delle oltre 300 specie che compongono la popolazione microbica della cavità orale, è possibile che da un minimo di 10 a un massimo di 30 possano essere considerate quelle che partecipano all'eziologia delle parodontopatie⁽⁷⁴⁾.

Quasi costantemente l'infezione è sostenuta da una popolazione polimicrobica nella quale potenti sinergismi patogenetici possono innescare eventi difficili da riprodurre in vitro. Sinteticamente i microrganismi considerati tra i più probabili patogeni che hanno trovato più recente riscontro sono:

- *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

capace di spiccata aggregazione con altri microrganismi con evidente incremento della massa batterica del biofilm. Alto fattore di virulenza è la sua capacità di liberazione verso gli spazi extracellulari di vescicole ricche di enzimi che manifestano attività citotossica, demolendo i tessuti e mettendo a disposizione una larga quantità di elementi nutritivi per altri co-patogeni. Una caratteristica biologica ingraviscete è rappresentata dalla capacità che possiede *A. actinomycetemcomitans* di penetrare e sopravvivere all'interno delle cellule del connettivo gengivale, dell'epitelio orale e dei cheratinociti^(75, 76). Questa importante constatazione, che può essere estesa a *Porphyromonas gingivalis*⁽⁷⁷⁾ e forse anche a *Bacteroides forsythus* accomuna i più importanti patogeni delle parodontopatie a batteri come *S. aureus* e *S. pyogenes* per i quali è nota la capacità di sopravvivenza intracellulare.

E' probabile che il permanere dei patogeni nell'ambiente intracellulare possa essere la base biologica dell'andamento cronico con esacerbazioni di tutte le malattie parodontali.

- *Porphyromonas gingivalis* è un germe Gram-negativo a morfologia bastoncellare, immobile, acapsulato, asaccarolitico e anaerobio, fa parte del gruppo dei *Bacteroides* che producono il caratteristico pigmento nero della placca.

Altri microrganismi coinvolti sono *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*,

Fusobacterium nucleatum, *Streptococcus mutans* (fortemente indiziato nella formazione di carie), *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis* ed alcuni Lactobacilli.

Fattori di virulenza nelle parodontopatie

I microrganismi sono in grado di produrre fattori chimici di virulenza assai differenziati che sollecitano la comparsa di profondi eventi infiammatori locali accompagnati dall'induzione di alti livelli anticorpali specifici.

L'adesione tra i batteri, la coaggregazione ed il sinergismo che si crea è il meccanismo principale di virulenza.

I fattori aggreganti sono composti che facilitano l'aggregazione dei batteri particolarmente IgA e glicoproteine. Le masse batteriche che non sono in qualche modo già adese sono più facilmente rimovibili. I fattori aggreganti sono estremamente importanti poiché nella cavità orale le masse batteriche co-aggregate e poi adese alle superfici rappresentano il primo passo per la formazione della placca. L'adesività dei microrganismi agli epiteli e ai denti è mediata da strutture batteriche, da prodotti extracellulari e da componenti della pellicola acquisita (saliva).

S.mutans produce ad esempio un polimero extracellulare, il glucano, che risulta praticamente insolubile in acqua e svolge un ruolo importantissimo come mediatore dell'adesività di *S.mutans* per

altri microrganismi.

Altri agenti adesivanti sono le fibronectine e alcune glicoproteine salivari, particolarmente quando la quantità di saliva è modesta.

I fattori di virulenza comprendono inoltre diverse esotossine prodotte dai gram+ ed alcune endotossine prodotte dai gram-: *A. actinomycetemcomitans* produce ad esempio la leucotossina citotossica per i monociti; ed LPS tossico per i macrofagi.

I batteri liberano inoltre molti prodotti che hanno attività enzimatica sui tessuti: Fosfolipasi A, Lecitinasi, Fosfatasi, Neuraminidasi etc.

Un ruolo particolare è svolto dalle collagenasi, dalle metalloproteinasi e dalle ialuronidasi, in quanto attive sulla matrice extracellulare del tessuto connettivo: la collagenasi ad esempio è in grado di rompere le fibre di collagene, le ialuronidasi (ialuronato liasi), come già detto, depolimerizzano l'acido ialuronico dell'epitelio gengivale riducendone la viscosità e facilitando la diffusione dei microrganismi nei tessuti.

Le ialuronidasi sono presenti in quasi tutte le specie procariote ed eucariote mentre, contrariamente all'enzima prodotto dai batteri (ialuronato liasi)⁽⁷⁸⁾, la ialuronidasi umana è presente in diverse isoforme nell'organismo⁽⁷⁹⁾ ipotizzando una specificità di localizzazione e di effetti. Storicamente viene chiamato "fattore di diffusione" (spreading factors)^(80, 81) in quanto, causando l'idrolisi dell'acido ialuronico,

facilita la diffusione delle tossine. L'enzima ialuronidasi ha incontrato recentemente un grande interesse per il coinvolgimento in molte condizioni patologiche^(82, 83), compresi alcuni processi infettivi. Ad esempio è stato evidenziato come i ceppi più virulenti di *S. pneumoniae* mostravano la più alta produzione di ialuronidasi⁽⁸⁴⁾, per cui è stato ipotizzato che l'inibizione della ialuronidasi possa essere un fattore importante nel controllo dell'invasione pneumococcica.

Le ialuronidasi prodotte dai batteri della placca possono quindi rappresentare un forte fattore di virulenza che coinvolge direttamente l'epitelio gengivale ed il suo principale componente strutturale: l'acido ialuronico.

La depolimerizzazione dell'acido ialuronico, indotta dalle ialuronidasi della flora microbica presente nella placca batterica, altera in profondità la struttura del tessuto connettivo gengivale, favorendo l'infiltrazione batterica e quindi instaurando il processo infettivo che sta alla base delle parodontopatie.

Ruolo dell'acido ialuronico nelle parodontopatie

Il profilo degli effetti biologici che vanno dall'attività antinfiammatoria, antiedemigena, procicatriziale e rigenerativa, stanno gradualmente imponendo l'impiego di acido ialuronico esogeno nell'area delle malattie di pertinenza odontoiatrica sia ambulatoriale che di chirurgia maxillo-

facciale⁽⁸⁵⁾.

Il ruolo terapeutico dell'acido ialuronico nelle parodontopatie è stato ampiamente trattato e discusso in alcune review^(86, 87) che sottolineano il ruolo chiave dell'acido ialuronico sia nel ristabilire la struttura e la funzionalità tissutale in corso di gengiviti di varia origine, che nella rigenerazione e riparazione in seguito ad interventi chirurgici.

L'acido ialuronico, utilizzato dopo l'intervento odontoiatrico, ha mostrato in generale un effetto terapeutico e profilattico significativo riducendo l'arrossamento e l'infiammazione della mucosa marginale e della papilla interdentale, una riduzione significativa dell'indice di sanguinamento del solco gengivale accompagnati da eccellente grado di tollerabilità e accettabilità da parte dei pazienti.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi altri studi di efficacia, alcuni di questi hanno coinvolto anche soggetti con forme parodontopatiche croniche.

Più recentemente questi effetti sono stati confermati in uno studio in doppio cieco⁽⁸⁸⁾ condotto su 50 pazienti affetti da gengiviti causate da placca e trattati localmente con un gel a base di acido ialuronico. Dopo 3 settimane di trattamento si è avuto un significativo miglioramento di tutti gli indici d'infiammazione (indice di placca prossimale, indice di Turesky, indice di sanguinamento) e contemporanea riduzione di enzimi proinfiammatori come lisozima e perossidasi.

Gli effetti antiinfiammatori dell'applicazione di acido ialuronico sono stati inoltre confermati in un trial clinico controllato vs placebo, condotto su 60 pazienti affetti da gengivite⁽⁸⁹⁾. I parametri clinici valutati indicavano una significativa riduzione del sanguinamento al solco gengivale, papillare ed una riduzione del fluido crevicolare, tuttavia, in questo studio non si evidenziavano modifiche dell'indice di placca.

Gli studi condotti in soggetti affetti da parodontopatie croniche hanno confermato l'efficacia sugli aspetti flogistici della malattia, ma non sono esaustivi per quanto concerne gli effetti dell'acido ialuronico sull'evoluzione della malattia.

In un altro studio recente⁽⁹⁰⁾ condotto su 20 soggetti affetti da periodontite cronica, l'applicazione di acido ialuronico contemporaneamente alla rimozione meccanica della placca batterica, ha confermato un netto miglioramento della flogosi con riduzione del fluido crevicolare, non vi erano modificazioni né dell'indice di placca né della presenza di patogeni come *A. actinomycetemcomitans* o *P. gingivalis*.

Al contrario, in uno studio in doppio cieco condotto in 28 pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche del periodonto⁽⁹¹⁾ è stata evidenziata l'efficacia dell'applicazione locale di acido ialuronico ad alto peso molecolare. Le indagini istopatologiche ed immunoistochimiche hanno evidenziato nei soggetti trattati con il gel a base di

acido ialuronico, una significativa riduzione dell'indice di proliferazione dell'epitelio gengivale e dell'infiltrato cronico a livello della lamina propria.

Queste discrepanze potrebbero non essere sorprendenti in quanto durante processi infiammatori cronici l'integrità strutturale dell'epitelio, con conseguente danno parodontale, viene persa a causa degli effetti dannosi sui componenti della matrice extracellulare ed in particolare a livello della struttura molecolare dell'acido ialuronico. Infatti, alcuni studi clinici hanno dimostrato una depolimerizzazione della struttura dell'acido ialuronico durante processi infiammatori cronici del tessuto gengivale^(92, 93).

Tale effetto è stato imputato primariamente all'azione di enzimi prodotti dai batteri⁽⁹⁴⁾ che con la loro proliferazione e virulenza sostengono la cronicizzazione delle patologie parodontali.

Nei tessuti periodontali mineralizzati, come l'osso alveolare, esistono meccanismi riparatori simili a quelli descritti in precedenza per i tessuti non mineralizzati. Infatti, il periodonto rappresenta un unico sistema, dove il tessuto epiteliale, i tessuti mineralizzati e non-mineralizzati si complementano a livello della giunzione dento-gengivale⁽⁹⁵⁾. Il mantenimento dell'integrità di tale giunzione è essenziale nel prevenire la degradazione dei tessuti periodontali sottostanti (legamenti periodontali ed osso alveolare).

Così come per la rigenerazione epiteliale, anche la riparazione post lesione del tessuto mineralizzato inizia con una prima fase infiammatoria e una successiva granulazione, le quali vengono poi successivamente rimpiazzate dalla fase di produzione di un callo osseo provvisorio mineralizzato⁽⁹⁶⁾. Tale callo osseo subisce successivamente processi di condrogenesi, di ossificazione endocondrale e di rimodellamento.

Questo è stato confermato in uno studio sperimentale condotto su ratti a cui sono stati prelevati frammenti di polpa dentale. Il trattamento con acido ialuronico per due giorni favorì la ricopertura delle superfici della ferita con un coagulo di fibrina e cellule infiammatorie e dopo una settimana di trattamento si osservò una differenziazione di fibroblasti e odontoblasti che dopo due settimane formarono strati rigenerativi di dentina⁽⁹⁷⁾.

L'impiego di acido ialuronico nella rigenerazione del tessuto osseo sia durante processi ricostruttivi che post-estrattivi è un ulteriore potenziale area d'impiego di questo biomateriale che sta riscuotendo grande interesse. Ad oggi gli effetti non sono ancora del tutto ben conclamati⁽⁹⁸⁾ e sono necessarie indagini cliniche più approfondite.

Un crescente interesse ha assunto l'impiego di acido ialuronico nelle stomatiti aftose, un fastidioso disturbo che affligge una parte consistente della popolazione. Sfruttando le sue

caratteristiche chimico-fisiche di barriera consente una protezione dell'area lesa proteggendola dall'aggressione di sostanze irritanti e dal pH presente nel cavo orale. Questo permette una riduzione della fastidiosa sintomatologia dolorosa, accelerando il processo di cicatrizzazione e di guarigione. Gli effetti dell'applicazione di acido ialuronico nelle stomatiti aftose sono stati recentemente confermati in alcuni studi clinici^(99,100).

UN NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO NELLE PATOLOGIE ODONTOIATRICHE

Il ruolo dell'Acido Ialuronico

Le evidenze cliniche hanno ormai confermato l'efficacia dell'applicazione di acido ialuronico nei processi di cicatrizzazione e di rigenerazione tissutale, mentre per il trattamento delle parodontopatie, nonostante le molte evidenze cliniche confermino una chiara efficacia negli episodi acuti, per l'evoluzione cronica della malattia sono ancora necessarie ulteriori conferme attraverso trials clinici numericamente più consistenti.

Tuttavia, in caso di gengiviti o periodontiti, l'ecosistema microbico del cavo orale e la placca batterica espongono continuamente l'acido ialuronico (sia quello endogeno che somministrato esogenamente) all'aggressione batterica che, in

condizioni di sofferenza del tessuto gengivale o della mucosa orale, ne riduce progressivamente gli effetti biologici, tanto che nella pratica clinica si assiste frequentemente all'impiego di antibiotici per ridurre la patogenicità della flora batterica. La disponibilità di formulazioni quasi esclusivamente per somministrazione sistemica limita purtroppo l'effettiva efficacia locale^(101, 102).

E' evidente quindi l'interesse per interventi curativi e conservativi anche sulla omeostasi stessa del tessuto gengivale per applicazione locale allo scopo di proteggere l'acido ialuronico dall'aggressione batterica direttamente nella cavità orale. L'applicazione di acido ialuronico esogeno insieme ad antibatterici topici, a principi attivi in grado di ridurre l'adesività o la penetrazione dei batteri può rappresentare un importante ed innovativo intervento clinicamente più efficace rispetto al semplice trattamento con acido ialuronico.

Il ruolo del Tea Tree Oil (TTO)

In questo senso la medicina naturale ci offre molti principi attivi alcuni dei quali si sono rivelati altrettanto efficaci quanto i prodotti di sintesi. Un esempio evidente è rappresentato dall'olio essenziale di Melaleuca alternifolia noto come Tea Tree Oil (TTO) i cui effetti batteriostatici sono ben noti e conclamati^(103, 104), tanto da diventare l'antibiotico naturale per

antonomasia.

L'attività antibatterica e germicida dell'olio di Melaleuca si esplica anche contro batteri anaerobi a livello del cavo orale^(105, 106, 107).

In particolare, *Hammer KA et al*⁽¹⁰⁸⁾, hanno valutato l'efficacia antibatterica in vitro del TTO nei confronti di 161 specie di microrganismi presenti nel cavo orale con MIC ed MBC comprese tra 0,003% e 2,0%. Tali effetti sono stati recentemente confermati da *Takarada K et al.*⁽¹⁰⁹⁾ evidenziando che il TTO, tra i numerosi oli essenziali testati, presenta la maggior attività antibatterica nei confronti dei microrganismi parodontopatici e cariogenici. In particolare, TTO riduce l'adesività di *S. mutans* ma in maniera ancor più specifica inibisce l'adesività di *Porphyromonas gingivalis*.

Cox et al^(110, 111) hanno effettuato indagini volte a identificare il meccanismo d'azione dell'olio essenziale di Melaleuca, mediante misure di densità ottica di sospensioni microbiche utilizzando la microscopia elettronica. I risultati indicano che i diversi componenti dell'olio penetrano nella parete o nelle membrane lipofile dei batteri causando la rottura delle pareti con perdita di citoplasma.

L'impiego del TTO in alcune affezioni del cavo orale è di più recente studio. Gli studi in vitro^(106, 112) utilizzando sia un collutorio che un gel a base di TTO avevano confermato l'efficacia contro *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* et *Porphyromonas gingivalis* mentre *Streptococcus mutans*

e *Prevotella* erano meno suscettibili. In uno studio clinico condotto su 30 soggetti, *Gropo et al*⁽¹¹³⁾ hanno confrontato l'efficacia antibatterica di TTO, di clorexidina e dell'estratto d'aglio nei confronti di microrganismi patogeni del cavo orale. TTO presentava il più largo spettro d'azione e manteneva i suoi effetti per oltre due settimane. Anche la compliance (gusto, sensazione di bruciore, alito cattivo) era favorevole a TTO rispetto a clorexidina ed estratto d'aglio. Due studi recenti^(114, 115) hanno confermato l'efficacia del TTO sulla formazione della placca dentale e nelle gengiviti croniche. In particolare, *Soukoulis S et al*,⁽¹¹⁵⁾ in uno studio in doppio cieco a gruppi paralleli hanno trattato 49 soggetti affetti da gengivite cronica. I pazienti sono stati assegnati a tre gruppi sperimentali: TTO gel, clorexidina gel e placebo. I prodotti venivano spalmati a mezzo di un classico spazzolino da denti e sono stati valutati: indice di infiammazione gengivale, indice di sanguinamento e indice di placca. I risultati ottenuti indicavano che il TTO riduceva significativamente l'indice di infiammazione gengivale e l'indice di sanguinamento mentre rimaneva invariato l'indice di placca.

Tutti questi studi indicano che gel o collutori contenenti TTO possono rappresentare un utile coadiuvante nella terapia delle parodontopatie.

L'associazione di acido ialuronico con TTO, può quindi risultare importante per l'efficacia di tale estratto naturale

nei confronti di microrganismi periodontopatici come *Porphyromonas gingivalis* (causa principale della periodontite e della gengivite), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (responsabile della formazione della placca), *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*.

Il ruolo del Metilsulfonilmetano

L'efficacia dell'acido ialuronico può ulteriormente essere potenziata da una riduzione della depolimerizzazione e questo ne preserverebbe più a lungo l'integrità strutturale.

Come detto, l'interesse per il ruolo delle ialuronidasi come uno dei fattori di virulenza dei batteri patogeni ha stimolato alla ricerca ed all'individuazione di sostanze fisiologiche o di origine naturale che potessero interagire con tale enzima: è plausibile che l'inibizione specifica delle ialuronidasi batteriche possa impedire ai batteri patogeni di depolimerizzare l'acido ialuronico sia esso endogeno che esogeno preservandone l'integrità strutturale con conseguente mantenimento degli effetti biologici protettivi, anti-infiammatori, cicatriziali, rigenerativi sui tessuti parodontali.

Alcune molecole note come l'eparina, il gossypol, l'acido glicirrizico, il sodio aurotiomalato⁽¹¹⁶⁾, avevano in effetti

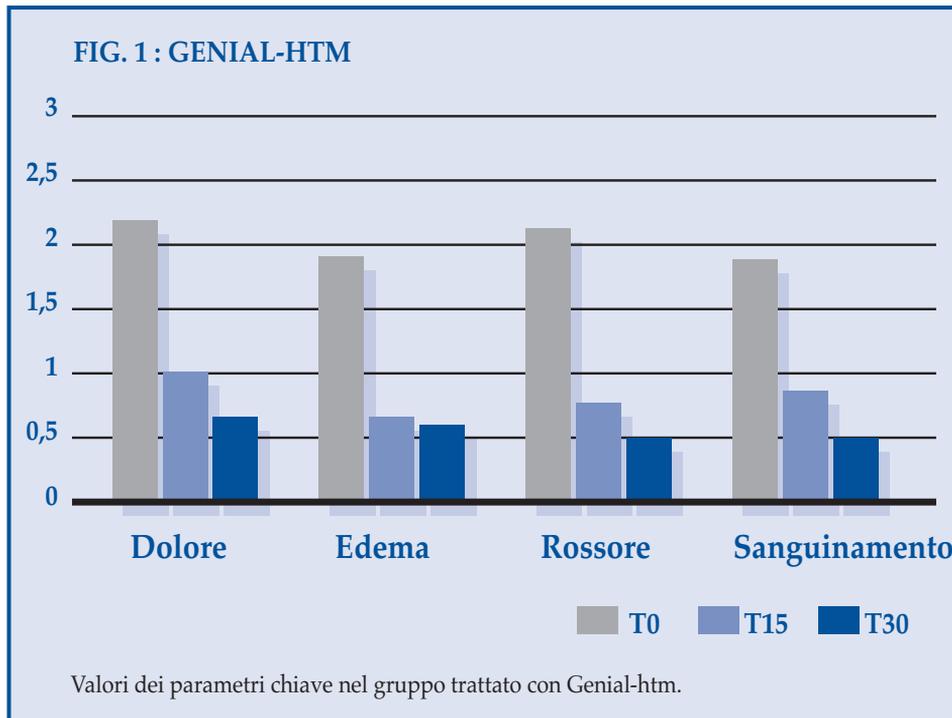
dimostrato interessanti attività inibitorie su alcune isoforme di ialuronidasi umana, ma nessuno di questi era efficace verso le ialuronidasi batteriche. Alcuni lavori preliminari avevano ipotizzato come l'attività batteriostatica della Vit. C (IC_{50} 32 mM) potrebbe essere legata alle sue capacità di inibire in maniera competitiva le ialuronidasi batteriche ⁽¹¹⁷⁾.

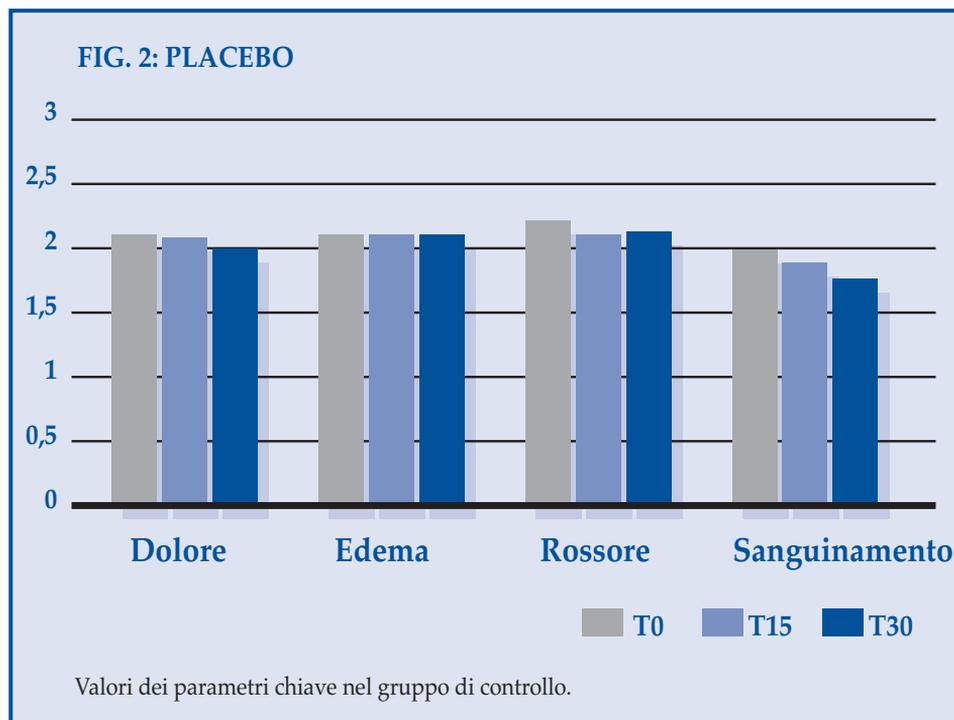
Uno studio recente ha messo in evidenza gli effetti inibitori sulla ialuronidasi batterica del Metilsulfonilmetano (MSM), una sostanza di origine naturale di cui sono noti i suoi effetti antidolorifici e radical scavenger ⁽¹¹⁸⁾ evidenziati anche

in alcuni studi clinici ^(119, 120, 121). MSM é in grado di proteggere l'acido ialuronico ad alto peso molecolare dalla depolimerizzazione indotta dalla ialuronidasi prodotta da *S.Hyalurolyticus* con un valore di IC_{50} di 3,5 mM ⁽¹²²⁾.

L'impiego clinico di Acido Ialuronico, Tea Tree Oil e Metilsulfonilmetano

Questi risultati hanno trovato conferma clinica da uno studio recente condotto con un dispositivo medico di nuova introduzione in cui si è saggiato l'efficacia di acido ialuronico ad alto peso molecolare in associazione al Tea Tree Oil ed al MSM ⁽¹²³⁾, sotto forma di un gel bioadesivo specifico per la mucosa





gingivale.

I brillanti risultati clinici (Fig. 1 e Fig. 2) ottenuti dall'utilizzo di questa associazione in pazienti affetti da differenti patologie parodontali, confermano i benefici clinici della presenza concomitante del TTO (con i suoi effetti batteriostatici che impediscono l'aggressione dell'acido ialuronico da parte degli agenti patogeni della cavità orale) e del MSM (con la sua capacità

di inibizione specifica delle ialuronidasi batteriche).

La contemporanea presenza di TTO con i suoi effetti batteriostatici nei confronti di patogeni del cavo orale e di MSM per la sua capacità di inibire specificamente le ialuronidasi batteriche concorrono a potenziare in maniera sinergica gli effetti riparativi ed antinfiammatori dell'acido ialuronico in corso di patologie parodontali.

BIBLIOGRAFIA

1. Meyer, K., and Palmer, J.
J. Biol. Chem. 1934; 107, 629-634
2. Laurent, TC. et al.
Hyaluronan in human cerebrospinal cord.
Acta Neurol Scand. 1986; 94: 194-206
3. Culp LA, Murray BA, Rollins BJ.
Fibronectin and proteoglycan as determinants of cell-substratum adhesion.
J Supramol Struct 1979;11:401-27
4. Tasciotoaglu F, Oner C.
Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis.
Clin Rheumatol. 2003 May;22(2):112-7.
5. Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I.
Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee.
Semin Arthritis Rheum. 2003 Apr;32(5):310-9.
6. Ghosh P, Guidolin D.
Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent?
Semin Arthritis Rheum. 2002 Aug;32(1):10-37.
7. Balasz EA. Sodium hyaluronate in viscosurgery. In: Healon (sodium hyaluronate): a guide to its use in ophthalmic surgery. New York: J. Wiley & Sons, 1983:5-28
8. Balasz EA. The viscoelastic intercellular matrix and control of cell function by hyaluronan.
In: The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hyaluronan and its Derivatives.
London: Portland Press, 1998:185-204
9. Presti D, Scott JE.
Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH·) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass.
Cell Biochem Funct 1994;12:281-8
10. Cortivo R, Brun P, Cardarelli L, O'Regan M, Conconi MT, Radice M, Abatangelo G.
Antioxidant effects of hyaluronan and its alpha-methyl-prednisolone derivative in chondrocyte and cartilage cultures.
Sem Arthritis Rheum 1996;26:492-501
11. Moseley R, Walker M, Waddington RJ, Chen WY: Comparison of the antioxidant properties of wound dressing materials, carboxymethylcellulose, hyaluronan benzyl ester and hyaluronan, towards polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species.
Biomaterials 2003;24:1549-1557
12. Trommer H, Wartewig S, Bottcher R, Poppl A, Hoentsch J, Ozegowski JH, Neubert RH: The effects of hyaluronan and its fragments on lipid models exposed to UV irradiation. Int J Pharm 2003;254:223-234.
13. Spicer, A. P., and J. A. McDonald. 1998. Characterization and molecular evolution of a vertebrate hyaluronan synthase gene family.
J. Biol. Chem. 273: 1923-1932
14. Brinck, J., and Heldin, P.
Exp. Cell Res. 1999; 252, 342-351
15. Itano, N., Sawai, T., et al J.
Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties
Biol. Chem. 1999; 274, 25085-25092
16. Camenisch, T. D., and McDonald, J. A.
Am. J. Respir. Cell Mol. Biol 2000; 23, 431-433
17. Lokeshwar, V. B., and Selzer, M. G.
J. Biol. Chem. 2000; 275, 27641-27649
18. Noble, P. W., Lake, F. R., Henson, P. M., and Riches, D. W.
J. Clin. Invest. 1993; 91, 2368-2377
19. Ohkawara, Y., Tamura, G., Iwasaki, T., Tanaka, A., Kikuchi, T., and Shirato, K.
Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000; 23, 444-451
20. Todd D. Camenisch and John A. McDonald
Hyaluronan Is Bigger Better?
Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., Volume 23, Number 4, October 2000 431-433
21. Fraser, J. R., T. C. Laurent, and U. B. Laurent. 1997.
Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover.
J. Intern. Med. 242: 27-33
22. Fraser JRE et al
Turnover and metabolism of hyaluronan in
The biology of Hyaluronan
Ciba Foundation Symposium 143 1989:41-59
23. Tammi M., Anthony J. Day, and Eva A. Turley
Hyaluronan and Homeostasis: A Balancing Act - J. Biol. Chem., February 15, 2002; Vol. 277, Issue 7, 4581-4584,

24. Turley, E. A.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982; 108, 1016- 1024
25. Day, A. J., and Prestwich, G. D.
J. Biol. Chem 2001; 277, 4585-4588
26. Banerji, S., Ni, J., Wang, S. X., Clasper, S., Su, J., Tammi, R., Jones, M., and Jackson, D. G. -
J. Cell Biol. 1999; 144, 789-801;
27. Huang, L., Grammatikakis, N., Yoneda, M., Banerjee, S. D., and Toole, B. P.
J. Biol. Chem. 2000; 275, 29829-29839;
28. Culty M, Miyake K, Kincade PW, Silorski E, Butcher EC, Underhill C.
The hyaluronate receptor is a member of the CD44 (H-CAM) family of cell surface glycoproteins.
J Cell Biol 1990;111:2765-74.;
29. Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, Underhill CB, Seed B.
CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate.
Cell 1990;61:1303-13
30. Kaya G, Stamenkovic I, Vassalli P, Jorcano JL, Rodriguez I.
Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation.
Genes Dev 1997;15:996-1007
31. Entwistle, J., Hall, C. L., and Turley, E. A.
J. Cell. Biochem. (1996) 61, 569-577
32. Assmann, V., Jenkinson, D., Marshall, J. F., and Hart, I. R.
J. Cell Sci. (1999) 112, 3943-3954;
33. Laurent C, Hellström S, Stenfors LE.
Hyaluronic acid reduces connective tissue formation in middle ears filled with absorbable gelatin sponge: an experimental study.
Am J Otolaryngol 1986; 7:181-6
34. Makgoba MW, Sanders ME, Luce GEG, Dustin ML, Springer TA, Clark EA, Mannoni P, Shaw S.
ICAM-1: definition by multiple antibodies of a ligand for LFA-1 dependent adhesion of B, T and myeloid cells. Nature 1988;331:86-8.
35. Kishimoto TK, Larson RS, Corbi AL, Dustin ML, Staunton DE, Springer TA.
The leukocyte integrins.
Adv Immunol 1989;46:149-82
36. Robson MC et al.
Wound Healing: Biological features and approaches to maximize healing trajectories
Curr Probl Surg 2001;38:72-140;
37. Hakkinen L et al.
Cell biology of gingival wound healing.
Periodontology 2000 200024:127-52
38. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD.
A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing.
J Theoret Biol 1986;11:219-34.
39. Oksala O, Salo T, Tammi R, Häkkinen H, Jalkanen M, Inki P, Larjava H.
Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing.
J Histochem Cytochem 1995;43:125-35
40. Weigel PH, Frost SJ, McGary CT, LeBoeuf RD.
The role of hyaluronic acid in inflammation and wound healing.
Int J Tiss React 1988;10:355-65.;
41. Brecht M, Mayer U, Schlosser E, Prehm P.
Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis.
Biochem J 1986;239:445-50. -
42. Mian N.
Analysis of cell-growth-phase-related variations in hyaluronate synthase activity of isolated plasma-membrane fractions of cultured human skin fibroblasts.
Biochem J 1986;237:333-42.
43. Toole BP.
Proteoglycans and hyaluronan in morphogenesis and differentiation.
In: Hay ED, editor.
Cell Biology of Extracellular Matrix (Second Edition). New York: Plenum Press, 1991:305-41.
44. Toole BP.
Hyaluronan in morphogenesis.
J Intern Med 1997;242:35-40.
45. Hall CL, Wang C, Lange LA, Turley EA.
Hyaluronan and the hyaluronan receptor RHAMM promote focal adhesion turnover and transient tyrosine kinase activity.
J Cell Biol 1994;126:575-88.;
46. Wang C, Thor AD, Moore DH, Zhao Y, Kerschmann R, Stern R, Watson PH, Turley EA.
The overexpression of RHAMM, a hyaluronan-binding protein that regulates

- rassignalling, correlates with overexpression of mitogen-activated protein kinase and is a significant parameter in breast cancer progression.
Clin Cancer Res 1998;4:567-76.
47. Hall CL, Lange LA, Prober DA, Zhang S, Turley EA.
pp60(c-src) is required for cell locomotion regulated by the hyaluronan receptor RHAMM.
Oncogene 1996;13:2213-24.
 48. Kobayashi, H., Terao, T.:
Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts.
American Journal of Physiology (1997), 276, CI 15 PC 1 159.
 49. Werner S Grose R
Regulation of wound healing by growth factors and cytokines.
Physiol Rev 2003;83:835-70
 50. Mohamadzadeh M, DeGrendele H, Arizpe H, Estess P, Siegelman M.
Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion.
J Clin Invest 1998;101:97-108
 51. Larjava, H., Heino, A., Kahati, V.-M., Krusius, T., Vuorio, E.:
Characterization of one phenotype of human periodontal granulation tissue fibroblast.
Journal of Dental Research (1989), 68, 20-25.
 52. Bertolami, C.N., Messadi, D.V.:
The role of proteoglycans in hard and soft tissue repair.
Critical Reviews in Oral Biology and Medicine (1994), 5, 311-337
 53. Wisniewski HG, Hua JC, Poppers DM, Naime D, Vil_ek J, Cronstein BN.
TNF/IL-1-inducible protein TSG-6 potentiates plasmin inhibition by inter-_inhibitor and exerts a strong anti-inflammatory effect in vivo.
J Immunol 1996;156:1609-15
 54. Fraser JRE, Laurent TC. Hyaluronan.
In: Comper WD, editor.
Extracellular Matrix, Volume II: Molecular Components and Interactions.
The Netherlands: Harwood Academic Publishers, 1996:141-99.
 55. Fukuda, K., Tanaka S., Kumano, F, Asada, S., Oh, M., Ueno, M., Takayama, M.:
Hyaluronic acid inhibits interleukin-I-induced superoxide anion in bovine chondrocytes.
Inflammation Research (1997), 46, 114-117
 56. Liguori Guillemain C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J.:
Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronidic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy.
Radiother Oncol 1997;42:155-161.
 57. Vazquez JR, Short B, Findlow AH, Nixon BP, Boulton AJ, Armstrong DG:
Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds.
Diabetes Res Clin Pract 2003;59:123-127.
 58. Price RD, Myers S, Leigh IM, Navsaria HA
The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence.
Am J Clin Dermatol. 2005;6(6):393-402.
 59. Anderson I.
The properties of hyaluronan and its role in wound healing.
Prof Nurse 2001 Dec;17(4):232-5
 60. Longaker, M.T., Chui, E.S., Adzick, N.S., Stem, M., Harrison, M.R., Stem, R.:
Studies in foetal,wound healing. 5. A prolonged presence of hya-luronic acid characterizes foetal wound fluid.
Annals of Surgery (1991), 213, 292-296,
 61. West, D.C., Shaw, D.M., Lorenz, P., Adzick, N.S., Longaker, M.T.:
Fibrotic healing of adult and late gestation foetal wounds correlates with increased hyaluronidase activity and removal of hyaluronan.
International Journal of Biochemical Cell Biology (1997), 29, 201-210
 62. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE.
Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review
Clin Orthop Relat Res. 2007 Feb;455:113-22
 63. Bellamy N, et al
Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee.
Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19; (2):CD005321;
 64. Tasciotoaglu F, Oner C. Et al.
Five-year clinical experience with the use of hyaluronic acid in osteoarthritis.
Riabilitazione 1996: 29: 17-25.

65. Shi Z, Guo C, Awad M.
Hyaluronate for temporomandibular joint disorders.
Cochrane Database Syst Rev. 2003; (1):CD002970.
66. Caporossi, A., Baiocchi, S., Sforzi, C., Frezzotti, R. Heaton GV versus Heaton in demanding cataract surgery.
J Cataract Refractive Surg 1995; 21: 710-713.
67. Colin, J., Renard, G., Ullern, M, Lablache Combiere, M., Richard, C., Trinquand, C.
Prospective comparison of the effects of Biovisc registered and Healon registered on endothelial cell loss and intraocular pressure in post-cataract surgery.
J Fr Ophtalmol 1995; 18: 356-363.
68. Osher, R.H., Cionni, R.J., Cohen, J.S.
Reforming the fiat anterior chamber with Healon.
J Cataract Refractive Surg 1996; 22: 411-415.
69. Hamano T, Horimoto, K, Lee, M., Komemushi, S. Sodium Hyaluronate eyedrops enhance tear film stability.
Jpn J Ophtalmol 1996; 40: 62-65
70. Horwath, J., et al
Treatment of the dry eye syndrome with hyaluronate eye drops
Spektrum Augenheilkd 1995; 9: 215-217
71. Socransky SS, Haffajee AD.
Evidence of bacterial etiology: a historical perspective.
Periodontol 2000. 1994 Jun;5:7-25.;
72. Kornman K.
The microbiologic etiology of periodontal disease
Compend Contin Educ Dent. 1986; Suppl 7:S173-5, S178.
73. Socransky SS, Haffajee AD.
The nature of periodontal diseases.
Ann Periodontol. 1997 Mar;2(1):3-10
74. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS.
Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions.
Periodontol 2000. 1997 Jun;14:216-48.
75. Meyer DH, Lippmann JE, Fives-Taylor PM
Invasion of epithelial cells by Actinobacillus actinomycetemcomitans. A dynamic, multistep process.
Infect Immun (1996). 64:2988-2997;
76. Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ
Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Tannerella forsythensis are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells.
J Dent Res. 2005 Jan;84(1):59-63..
77. Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A
Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells.
Infect Immun (1995). 63:3878-3885
78. Kreil, G.
Hyaluronidases – a group of neglected enzymes.
Protein Sci. (1995), 4, 1666-16669
79. Csoka, T. B., Frost, G. I., Wong, T., and Stern, R.
FEBS Lett. (1997) 417, 307-310
80. Li, S., Kelly, S. J., Lamani, E., Ferraroni, M., and Jedrzejewski, M. J.
EMBO J. 2000; 19, 1128-1140;
81. Jedrzejewski, M. J.
Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2000; 35, 221-251
82. Slevin M, Krupinski J, Gaffney J, Matou S, West D, Delisser H, Savani RC, Kumar S
Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways.
Matrix Biol. 2007 Jan;26(1):58-68.
83. Lin, G., and Stern, R.
Cancer Lett. 2001; 163, 95-101
84. Rollend, K., Marois, C., Siquier, V., Cattier, B., and Quentin, R.
J. Clin. Microbiol. (1999) 37, 1892-1898
85. Frenkiel S, Desrosiers MY, Nachtigal D.
Use of hylan B gel as a wound dressing after endoscopic sinus surgery
J Otolaryngol 2002 Aug;31 Suppl 1:S41-4
86. X. Rabasseda
The role of Hyaluronic acid in the management of periodontal disease
Drugs of Today 2000, vol 36 Suppl C: 1-20
87. Moseley R, Waddington RJ, Embery G.
Hyaluronan and its potential role in periodontal healing.
Dent Update. 2002 Apr;29(3):144-8
88. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Gocke R.
Treatment of gingivitis with hyaluronan.
J Clin Periodontol 2003 Feb;30(2):159-164
89. Pistorius A, Martin M, Willershausen B,

- Rockmann P.
The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy.
Quintessence Int. 2005 Jul-Aug;36(7-8):531-8.
90. Xu Y, Hofling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervoe-Storm PM.
Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis.
J Periodontol. 2004 Aug;75(8):1114-8.
91. Mesa FL, et al.
Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease
Histol Histopathol 2002;17(3):747-53
92. Bartold, P.M., Page, R.C.:
The effect of chronic inflammation on gingival connective tissue proteoglycans and hyaluronic acid.
Journal of Oral Pathology (1986), 15, 367-374.
93. Embery, G. et al
The metabolism of proteoglycans and glycosaminoglicans in inflamed human gingival.
J Periodont Res 1979; 14: 512-519
94. Tipler, LS., Embery , G
Glycosaminoglican-depolymerizing enzymes produced by anaerobic bacteria isolated from the human mouth.
Arch Oral Biol 1985; 30: 391.
95. Aukhil, I
Biology of wound healing
Periodontol 2000; 2000: 22: 44-50
96. LeBecuf, R.D., Gregg, R., Weigel, P.H., Fuller, G.M.:
The effects of hyaluronic acid on the conversion of fibrinogen to fibrin and on fibrin gel structure.
Journal of Cell Biology (1985), 101, 340
97. Sasaki, T., Kawamata-Kido, H.,
Providing an environment for reparative dentine induction in amputated molar pulp by high molecular-weight hyaluronic acid
Arch Oral Biol (1997); 1995: 209-219.
98. Engstrom PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, Engstrom GN.
The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing.
J Periodontol. 2001 Sep;72(9):1192-200.
99. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA.
The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration.
J Oral Pathol Med. 2006 Sep;35(8):461-5.
100. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula al-KF, Russell AL, Eckert GJ.
Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997 Oct;84(4):356-61.
101. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC
Systemic anti-infective periodontal therapy.
A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003 Dec;8(1):115-81.;
102. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS
Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results.
J Clin Periodontol 2007 Mar;34(3):243-53
103. Carson CF, Hammer KA, Riley TV.
Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties.
Clin Microbiol Rev. 2006 Jan;19(1):50-62.
104. Harkenthal M, Reichling J, Geiss HK, Saller R.
Comparative study on the in vitro antibacterial activity of Australian tea tree oil, cajuput oil, niaouli oil, manuka oil, kanuka oil, and eucalyptus oil.
Pharmazie. 1999 Jun;54(6):460-3.
105. Shapiro S, Meier A, Guggenheim B.
The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria.
Oral Microbiol Immunol. 1994 Aug;9(4): 202-8.
106. Kulik E, Lenkeit K, Meyer J
Antimicrobial effects of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on oral microorganisms
Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2000;110(11): 125-30.,
107. LJ Walsh et al
The antimicrobial effects of an essential oil on selected oral pathogens
Periodontology 1987; 8: 11-15.

108. Hammer KA, Dry L, Johnson M, Michalak EM, Carson CF, Riley TV. Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in vitro *Oral Microbiol Immunol.* 2003 Dec;18(6): 389-92
109. Takarada K, Kimizuka R, Takahashi N, Honma K, Okuda K, Kato T. A comparison of the antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens. *Oral Microbiol Immunol.* 2004 Feb;19(1):61-4
110. Cox SD, Mann CM, Markham JL, Bell HC, Gustafson JE, Warmington JR, Wyllie SG. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J Appl Microbiol.* 2000 Jan;88(1):170-5. ;
111. Carson CF, Mee BJ, Riley TV. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jun;46(6): 1914-20
112. Bagg J, Jackson MS, Petrina Sweeney M, Ramage G, Davies AN. Susceptibility to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil of yeasts isolated from the mouths of patients with advanced cancer *Oral Oncol.* 2006 May;42(5):487-92
113. Groppo FC, Ramacciato JC, Simoes RP, Florio FM, Sartoratto A. Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms. *Int Dent J.* 2002 Dec;52(6):433-7
114. Saxer UP, Stauble A, Szabo SH, Menghini G. Effect of mouthwashing with tea tree oil on plaque and inflammation *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2003;113(9): 985-96.,
115. Soukoulis S, Hirsch R. The effects of a tea tree oil-containing gel on plaque and chronic gingivitis. *Aust Dent J.* 2004 Jun;49(2):78-83.
116. Isoyama T et al. Differential selectivity of hyaluronidase inhibitors toward acidic and basic hyaluronidases *Glycobiology* 2006 16(1):11-21
117. Li, S., Taylor, K. B., Kelly, S. J., and Jedrzejewski, M. J. *J. Biol. Chem.* (2001) 276, 15125-15130
118. Jacob, S.W. The miracle of MSM: the natural solution for pain. G.P. Putnam's Sons, New York, 1999, p.4-233.
119. Ameye LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther.* 2006 Jul 19;8(4):R127
120. Fleck CA. Managing ichthyosis: a case study. *Ostomy Wound Manage.* 2006 Apr;52(4): 82-6, 88, 90,
121. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Mar;14(3):286-94.
122. Ebert C. Activity study of inhibition of hyaluronidase by MSM *Dpt of Pharmaceutical Science University of Trieste Italy* Data on File 2007.
123. Ziola M. Evaluation of efficacy and tolerability of a new gingival gel (Genial-htm) in the treatment of gingival inflammations: a placebo-controlled clinical study. *U.O. Odontostomatology, S: Martino Hospital Genova - Italy* Data on File 2006.

Dispositivo Medico di
classe IIa con marcatura CE
Venduto esclusivamente
in Farmacia

genial htm™

Acido Ialuronico, Tea Tree Oil, MSM

Gengiviti:

lesioni

infiammazioni

afte

**sanguinamenti
gengivali**

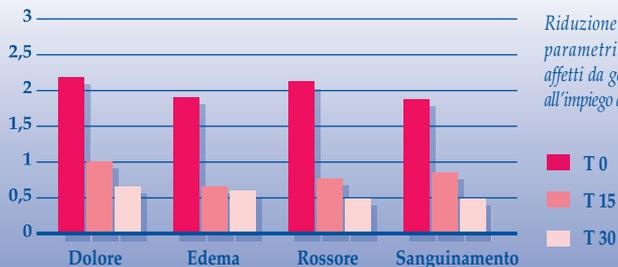
Genial-htm è un dispositivo medico contenente acido ialuronico ad alto peso molecolare, Tea Tree Oil e MSM (Metilsulfonilmetano) formulati in un gel fresco e delicato, privo di coloranti, studiati e clinicamente testati per un'ideale compatibilità con le gengive e la mucosa orale.

- **L'acido ialuronico** è il glucosaminoglicano fisiologicamente più abbondante nella matrice extracellulare del tessuto connettivo in generale e particolarmente nelle gengive e nel periodonto dove svolge un ruolo multifattoriale nei processi di riparazione tissutale e cicatrizzazione successivi ad affezioni infiammatorie di varia origine. La sua efficacia si estrinseca attraverso diversi meccanismi: interagisce con il collagene per stabilizzare la matrice extracellulare, modula i liquidi extracellulari controllando la formazione dell'edema, regola i fenomeni di migrazione cellulare determinanti nella risoluzione dei processi infiammatori e nella cicatrizzazione.
- **Il Tea Tree Oil** è l'olio essenziale titolato di *Melaleuca alternifolia*, di cui è nota l'attività inibente nei confronti dei principali microrganismi periodontopatici come *Porphyromonas gingivalis* (causa di periodontiti e gengiviti), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (responsabile della formazione della placca), *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*. Inoltre, il Tea Tree Oil riduce significativamente l'adesività alle mucose di *Porphyromonas gingivalis*.
- **Il MSM** è una sostanza naturale presente sia nei vegetali sia fisiologicamente nell'organismo umano, in grado di intervenire nella formazione di proteine come il collagene che contribuisce, insieme all'acido ialuronico, a normalizzare il processo di cicatrizzazione. In tal modo nuove proteine strutturali sono legate alle fibre non lese già presenti per la ricostruzione dei tessuti in prossimità di una ferita o di un'incisione chirurgica. Questo favorisce una ridotta formazione di cicatrici e conseguentemente anche il dolore che ne può derivare.

In condizioni di sofferenza del tessuto gengivale o della mucosa orale (come nel caso di gengiviti sia acute sia croniche o di periodontiti), la componente endogena di acido ialuronico risulta diminuita e particolarmente carente. Un ruolo importante nel determinare questa riduzione è rappresentato dai batteri presenti nella bocca che, nelle varie forme di parodontopatia aggravescono i tessuti gengivali avviando così un processo di disgregazione della struttura interna.

Pertanto, come dimostrano gli studi clinici, l'apporto a livello gengivale di acido ialuronico esogeno ad alto peso molecolare è essenziale per favorire la riparazione tissutale durante il processo di cicatrizzazione od in corso di eventi infiammatori o traumatici. La sua azione è rafforzata dalla presenza di Tea Tree Oil e di MSM. La triplice azione dei componenti presenti in genial-htm contribuisce in modo completo a proteggere e mantenere sotto controllo il microambiente della mucosa lesa od infiammata favorendo un più rapido processo di cicatrizzazione e di risoluzione dell'evento infiammatorio o traumatico.

Genial-htm è stato appositamente formulato utilizzando una matrice idrocellulosa e copolimera per favorire un'elevata bioadesione alla mucosa orale e gengivale anche in condizioni di normale secrezione salivare, costituendo quindi un'ottima barriera protettiva dell'area lesa od infiammata. Questo effetto, esclusivamente locale, è particolarmente utile ad esempio in caso di ulcere aftose dove una barriera protettiva può dare sollievo al dolore spontaneo indotto dal contatto della saliva o di agenti irritanti



Riduzione dei principali parametri in pazienti affetti da gengivite grazie all'impiego di Genial-htm.

