

# Prevenzione delle infezioni respiratorie: ruolo dei lisati polivalenti a lisi meccanica

*Una stimolazione a scopo protettivo del sistema immunitario che interessi sia l'immunità locale, che la risposta sistemica risulta essere un approccio di grande interesse in quanto con l'induzione di una stimolazione mucosale è possibile evitare l'inoculazione di principi attivi ed i relativi problemi assistenziali, ridurre il disagio per il paziente ed aumentarne la compliance al trattamento. Recenti evidenze immunologiche suggeriscono che questa strategia terapeutica è efficace e fanno prevedere che in futuro sarà possibile disporre di immunostimolatori sviluppati in base alle caratteristiche di risposta immunologica del soggetto e al pattern infettivologico ambientale*

## **Fulvio Braidò**

*Clinica Malattie Respiratorie e Allergologia  
Azienda Ospedaliera Universitaria  
San Martino di Genova*

**L**e infezioni respiratorie rappresentano una delle più frequenti cause di consultazione del medico di medicina generale<sup>(1)</sup>. Le infezioni virali ne sono spesso il *primum movens*, ma la sovrainfezione batterica o l'infezione iniziale stessa da batteri risulta assai frequente. In tal caso gli antibiotici sono indubbiamente efficaci, ma non è ipotizzabile un trattamento preventivo a lungo termine sia per i possibili effetti collaterali, sia per i costi, sia per la comparsa di resistenze. Elemento caratterizzante delle infezioni del tratto respiratorio è il contatto diretto tra mucosa dell'albero bronchiale e germi presenti nell'ambiente. Ne consegue che una stimolazione a scopo protettivo del sistema immunitario che interessi sia l'immunità locale, che la risposta sistemica potrebbe essere un approccio particolarmente interessante. Indurre una stimolazione mucosale, significa infatti evitare l'iniezione di principi attivi ed i relativi problemi assistenziali, ridurre il disagio per il paziente ed aumentarne la compliance al trattamento.

I vaccini mucosali inducono protezione immunitaria mediata dallo stimolo alla produzione di anticorpi a livello delle superfici mucosali e dei distretti sistemici. In particolare, questo tipo di vaccinazione ha come obiettivo specifico i distretti mucosali e induce un'immunità di barriera nel sito di ingresso dei batteri che può prevenire la colonizza-

zione batterica e la disseminazione dell'infezione.

Il sistema MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) comprende il tessuto linfoide associato al nasofaringe (*nasopharynx-associated lymphoid tissue*, NALT), il tessuto linfoide associato ai bronchi (*bronchus-associated lymphoid tissue*, BALT) e il tessuto linfoide associato all'intestino (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT). Nell'uomo in genere non è presente un NALT anatomicamente ben definito, ad eccezione dei primi anni di vita, ma è presente del tessuto linfoide orofaringeo, le tonsille faringee, tubali, palatine e linguali (anello di Waldeyer). L'immunizzazione a questo livello induce immunità antigene-specifica nei tessuti respiratori, mentre se il target dell'immunizzazione è il GALT la risposta immunitaria è prevalentemente a livello intestinale (*Chen K. et al., Vaccination strategies to promote mucosal antibody responses, Immunity 33: 479 - 491, 2010*).

## ► **La stimolazione transmucosale**

È oggi chiaro che la stimolazione transmucosale, che ha come bersaglio specifici target di parete ed induce una immunità locale nel sito di possibile attacco da parte dei patogeni, può risultare nella produzione locale e sistemica di anticorpi<sup>(2)</sup>. Il successo di questa strategia dipende dunque dall'abilità del preparato di indurre una risposta

dell'immunità innata e adattativa, attraverso l'attivazione delle cellule dendritiche (cioè delle cellule deputate a presentare le componenti batteriche ai linfociti) e dei linfociti T e B. Sulla base di quanto sopra, la stimolazione del sistema MALT, fenomeno attuabile ad esempio attraverso la somministrazione sublinguale di lisati batterici, rappresenta dunque un importante bersaglio terapeutico del quale ritroviamo conferma nella pratica clinica (figura 1). I lisati batterici sono costituiti da una miscela di antigeni batterici derivati dai ceppi più frequentemente responsabili delle infezioni respiratorie, fatti crescere in coltura ed estratti attraverso un processo chimico (Polyvalent Chemical Bacterial Lysate, PCBL) o meccanico (Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate – PMBL) (commercializzato in Italia con il marchio Ismigen®).

### ► Le conferme dalla letteratura

Numerosi lavori, aventi come target sia le infezioni delle vie respiratorie superiori (sinusite, faringite, laringite) che inferiori (bronchite, riacutizzazione bronchitica in pazienti affetti da BPCO), hanno evidenziato un effetto significativo di questi preparati nel prevenire tali patologie, nel ridurre la gravità e nel limitarne i costi<sup>(3, 4)</sup>.

Dato la diversità dei lisati batterici presi in considerazione, delle popolazioni studiate e degli obiettivi terapeutici indagati, i tentativi di eseguire metanalisi convincenti sono risultati infruttuosi, sebbene siano stati segnalati dagli autori i benefici di questo tipo di trattamento<sup>(5)</sup>. Particolare attenzione è stata prestata ai "lisati batterici polivalenti a lisi meccanica e somministrazione sub-linguale". Quest'ultimi, infatti,

da un lato grazie alla via di somministrazione sub-linguale, in grado di evitare la denaturazione degli antigeni batterici nel tratto gastrointestinale, consentono un'interazione con il sistema immunitario dell'organo bersaglio e dall'altro, grazie al processo di rottura meccanica della parte batterica, garantiscono una maggiore antigenicità in quanto composti sia da antigeni corpuscolari che solubili. Almeno 16 trial<sup>(6-21)</sup> su efficacia e sicurezza d'impiego sono stati pubblicati e i loro risultati, sebbene talora la metodologia di ricerca non sia ottimale, sono indubbiamente positivi.

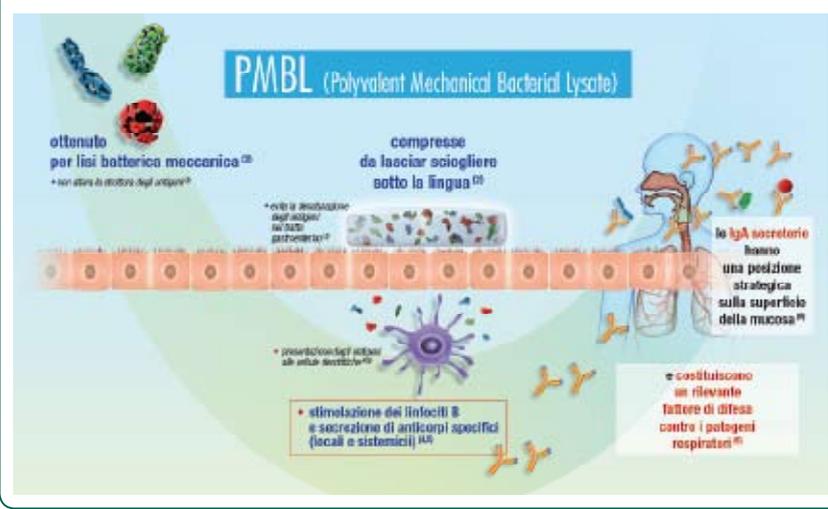
Nonostante questi dati e l'esperienza clinica supportino l'efficacia dei PMBL, numerosi trial sono in corso al fine di definirne ulteriormente le proprietà terapeutiche e il loro meccanismo d'azione.

Come precedentemente accennato, l'induzione di una risposta anticorpale nei confronti di un antigene batterico ha come momento iniziale chiave la presentazione dell'an-

tigene stesso al linfocita T. Questa attività è svolta dalle cellule dendritiche che per attuare adeguatamente questa funzione devono andare incontro ad un processo di maturazione. Un gruppo di ricercatori ha stimolato in vitro le cellule dendritiche immature con i singoli antigeni batterici di *Staphylococcus aureus* (Sa), *Streptococcus pneumoniae* (Spn), *Streptococcus pyogenes* (Spy), *Haemophilus influenzae* (Hi), *Moraxella catarrhalis* (Mc) e *Klebsiella pneumoniae* (Kp) ottenuti per lisi meccanica, con una miscela degli stessi composta da parte corpuscolata e solubile (del tutto simile al lisato batterico meccanico attualmente commercializzato) e con la sola parte solubile. La stimolazione con i diversi antigeni batterici cimentati singolarmente è in grado di indurre la maturazione delle cellule dendritiche, che risulta di entità differente a seconda del batterio utilizzato pur a parità di dose. La stimolazione con una miscela di estratti batte-

Figura 1

### La stimolazione dell'immunità mucosale a livello del sito di ingresso del patogeno previene l'instaurarsi e la diffusione dell'infezione

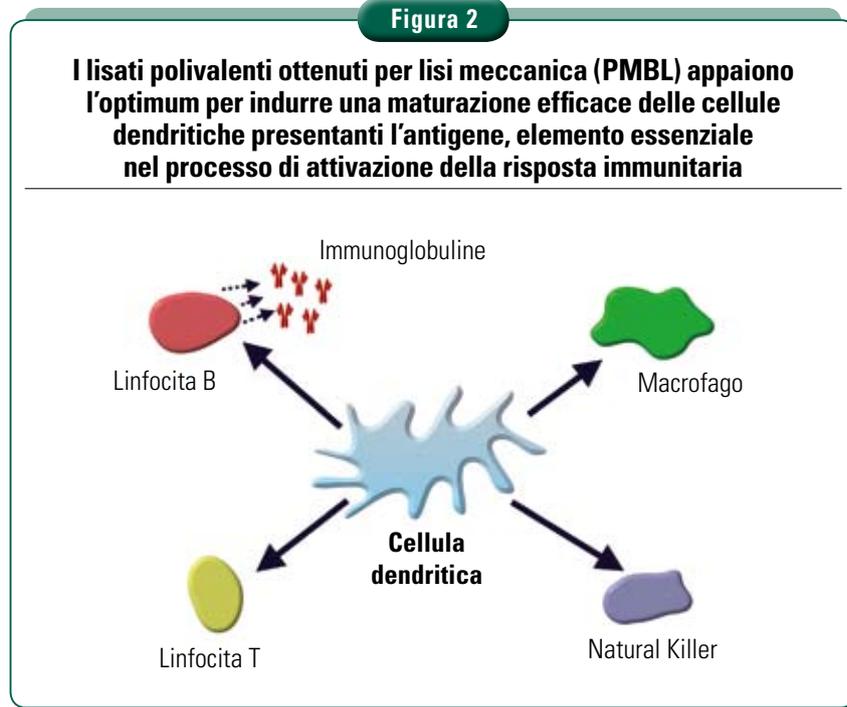


rici, contenente la parte corpuscolata e solubile (PMBL), induce una stimolazione più efficace rispetto a quella con il singolo ceppo batterico o con la sola parte solubile della miscela. I lisati polivalenti ottenuti per lisi meccanica appaiono dunque l'optimum per indurre una maturazione efficace delle cellule presentanti l'antigene, elemento essenziale nel processo di attivazione della risposta immunitaria<sup>(22)</sup>. La presentazione dell'antigene ai linfociti ha come esito finale la produzione di anticorpi antigene specifici (figura 2).

Rossi e colleghi avevano dimostrato, in volontari sani, che nonostante l'alta prevalenza di infezioni respiratorie dovute ai germi sopra menzionati, solo il 29% ed il 24% dei soggetti aveva anticorpi di tipo IgA diretti contro *Klebsiella* e *Staphylococcus aureus* mentre la risposta anticorpale verso gli altri germi era presente nel 12-15% dei soggetti<sup>(23)</sup>. Quando questa tipologia di soggetti veniva trattata con il PMBL, la maggior parte dei pazienti sviluppava una risposta anticorpale.

### ► Impiego nelle infezioni ricorrenti

A tale proposito sono stati recentemente pubblicati (*J Biol Response Modif*) i risultati di uno studio condotto in *real life* su soggetti affetti da infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori. I pazienti sono stati trattati per 10 giorni al mese per tre mesi consecutivi con un PMBL; al basale e a 30 giorni dall'inizio del trattamento sono stati dosati gli anticorpi specifici nei confronti dei batteri contenuti nel lisato sul liquido salivare. I pazienti sono stati osservati per un periodo di 6 mesi con 5 visite mediche durante le



quali due ricercatori indipendenti sono stati chiamati a valutare i dati clinici ed anamnestici e gli stessi pazienti dovevano compilare un questionario relativo al proprio stato di salute. L'82% dei pazienti ha dimostrato un incremento di IgG e/o IgA e/o IgM nei confronti degli antigeni batterici con un aumento medio della risposta superiore al 250% rispetto al basale (80-680%). È stata osservata una riduzione degli episodi infettivi ricorrenti, in termini di frequenza e gravità. L'analisi dei dati clinici ha evidenziato che nel 79% dei pazienti responders si è verificato un significativo miglioramento clinico, sia nella valutazione effettuata dai ricercatori, che in quella dei pazienti stessi. In particolare si è avuta una netta riduzione dei segni e sintomi quali il dolore toracico, la tosse, le secrezioni nasali, il mal di gola, l'iperemia e l'edema. È stato segnalato solo un caso di

evento avverso (epigastralgia) dimostrando un'ottima tollerabilità. Incrociando i dati clinici con la variazione del titolo anticorpale, è stata registrata una correlazione significativa tra incremento delle IgA e delle IgG e outcome clinici. L'analisi della risposta anticorpale IgA ha dimostrato che 5 su 6 dei ceppi batterici contenuti nel PMBL era presente in oltre il 50% dei pazienti variando dal 90% di risposte positive nei confronti della *Klebsiella pneumoniae* al 50% di *Moraxella* e *Staphylococcus aureus*. In un ulteriore esperimento è stata valutata la capacità di questi anticorpi di opsonizzare e uccidere i batteri. A tale scopo, lo *Staphylococcus aureus* è stato preincubato per il fluido salivare dei soggetti all'inizio dello studio e con quello dei soggetti con risposta IgA dopo somministrazione del PMBL. I batteri opsonizzati sono stati dunque coltivati per 30 minuti a tempera-

tura di 37° con granulociti umani. In ultimo, il numero di batteri sopravvissuti è stato contato su piastre di agar-lattosio evidenziando una riduzione media del 72% del numero di colonie, fenomeno non dimostrabile nei soggetti che non avevano mostrato risposta anticorpale alla somministrazione

del lisato PMBL. Alla base delle evidenze cliniche è presente dunque un processo immunologico indotto dalla somministrazione del lisato batterico, che oggi è sempre più chiaro.

Se per molti anni abbiamo utilizzato i lisati nella pratica clinica empiricamente, queste nuove evidenze

immunologiche ci suggeriscono che questo approccio terapeutico è efficace e ci fanno prevedere che in un prossimo futuro potremo disporre di immunostimolatori sviluppati in base alle caratteristiche di risposta immunologica del soggetto e al pattern infettivologico ambientale.

### Bibliografia

- Cherry DK, Hing E, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2006 Summary. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2008. National health statistics reports.
- Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med* 2005; 11(4 Suppl): S45-53 2005.
- Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 335-45
- Cazzola M, Rogliani P, Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view. *Respir Med* 2008; 102: 321-27.
- Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer, et al. 2004. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: Systematic Review. *Chest*, 2004; 126; 1645-55.
- Camarda V, Clarici A, Hueck S, et al. Controlled study on the clinical response of a lyophilized bacterial lysate in sublingual tablets". Congresso Nazionale ORL e Chirurgia Cervico-facciale, Saint Vincent 1997
- Macchi A, Spriano G. Efficacy and tolerability of Bacterial Lysates made by mechanical lysis in the prophylaxis of infectious episodes of the upper respiratory tract. Congresso SIO, S.Benedetto del Tronto, maggio 2002
- Rossi S, Tazza R. Efficacy and safety of a new immune stimulating bacterial lysate in the prophylaxis of acute lower respiratory tract infectious. A randomized, open, controlled clinical trial. Pneumology Operativ Unit, ASL n. 4 Terni (Italy), giugno 2002
- Palmieri G. Prophylaxis of airways viral infections: role of the enhancement of the immunitary defences. *GIMT* 57, 1/2003
- Cogo R, Ramponi A, Scivoletto G, Rippoli R. Prophylaxis for acute exacerbations of chronic bronchitis using an antibacterial sublingual vaccine obtained through mechanical lysis: a clinical and pharmaco-economic study. *Acta Bio Medica* 2003; 74
- Boris VM. Prophylaxis of episodes of winter airway infections with a sublingual antibacterial vaccine obtained by mechanical lysis. PMBL (ISMIGEN® Zambon): clinical trial in patients with a case-history of tuberculosis. *GIMT* 57, 3/2003, estratto anticipato
- Tricarico D, Varricchio A, D'Ambrosio S, et al. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating Bacterial Lysate. *Arzneimittel Forschung Drug Research* 2004; 54: 57-63
- Boris VM, Sybirna O, Mihajlovic G. Efficacy of PMBL therapy on a prison population at high risk of bacterial respiratory infections. *GIMT* 58, 1/2004
- Rosaschino F, Cattaneo L. Strategies for optimising compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingual administered PMBL. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004; 75; 171-78
- Boris VM. Use of a new immune stimulating oral vaccine (PMBL) in the prophylaxis of episodes of respiratory infection in a population with latent tuberculosis. *GIMT* 59, 3/2005
- Macchi A, Della Vecchia L. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating Bacterial Lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Arzneimittel Forschung Drug Research* 2005; 55: 276-81
- Aksic OT, Cattaneo L, Rosaschino F. Evaluation of the clinical efficacy of a new Polyvalent Bacterial Lysate (PMBL) in a population of 180 school-aged children with recurrent respiratory infections. *GEA (European Journal of Aerobiology and Environmental Medicine)* 2006; Vol.1, numero 1.
- Cazzola M. A new Bacterial Lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD- A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends in Medicine*, 2006; vol. 6, n. 3.
- La Mantia I, Nicolosi F, Maiolino L, Serra A. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immunestimulating vaccine. *GIMMOC* 2007; vol. XI, n. 3
- Cazzola M, Rogliano P, Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view. *Respiratory Medicine*, 2008; 102: 321-27
- Cazzola M, Noschese P, Di Perna F. Value of adding a polyvalent mechanical bacterial lysate to therapy of COPD patients under regular treatment with salmeterol/fluticasone. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 59-63
- Moranti B, Agazzi A, D'Agostino A, et al. Mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunology Letters* 2011; 138: 86-91
- Rossi GA, Peri C, Raynal ME, et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett* 2003; 86: 85-91
- Braido F, Traggiai E, Lanzilli G, et al. Modification of cell mediated immune-response in patients treated with a Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate. Congresso ERS 2011, poster 5174