



IMMUNOMODULATORI BATTERICI E ALLERGIE. LO STRANO FIDANZAMENTO

Caserta 12- 15 Settembre 2012

Daniele Ghiglioni, Dora Di Mauro*, Alessandro Fiocchi.

Melloni Pediatria, Via Macedonio Melloni 52, 20129, Milano.

*Scuola di Specializzazione Università degli Studi di Parma

**Negli ultimi decenni si è registrato
un progressivo e costante aumento della
frequenza delle malattie allergiche respiratorie**



**Dal 7-8 % della popolazione generale
negli anni 70' al 10-15% attuale**

**Questo progressivo incremento è da addebitare solo in parte
alle migliorate possibilità metodologiche di diagnosi, ma
soprattutto a vari fattori ambientali quali l'aumento
dell'inquinamento ambientale sia "outdoor" sia "indoor"**

**Oggi sappiamo che i cambiamenti ambientali
possono determinare modificazioni a carico
del sistema immunitario a prescindere
dalla predisposizione genetica**



La genetica non può certo spiegare il salto di frequenza
registrato nel giro di un paio di generazioni:

troppo poco lo spazio per avere significative mutazioni



**Sono stati certamente fattori ambientali,
legati soprattutto allo stile di vita,
ad intervenire influenzando il sistema immunitario**

Ambienti sempre più puliti

Diete “pro-infiammatorie” di tipo occidentale

Contaminanti ambientali

Sostanze inquinanti

Fumo di sigaretta

**Trasmissione dalla madre di antigeni durante
la gravidanza o immediatamente dopo**



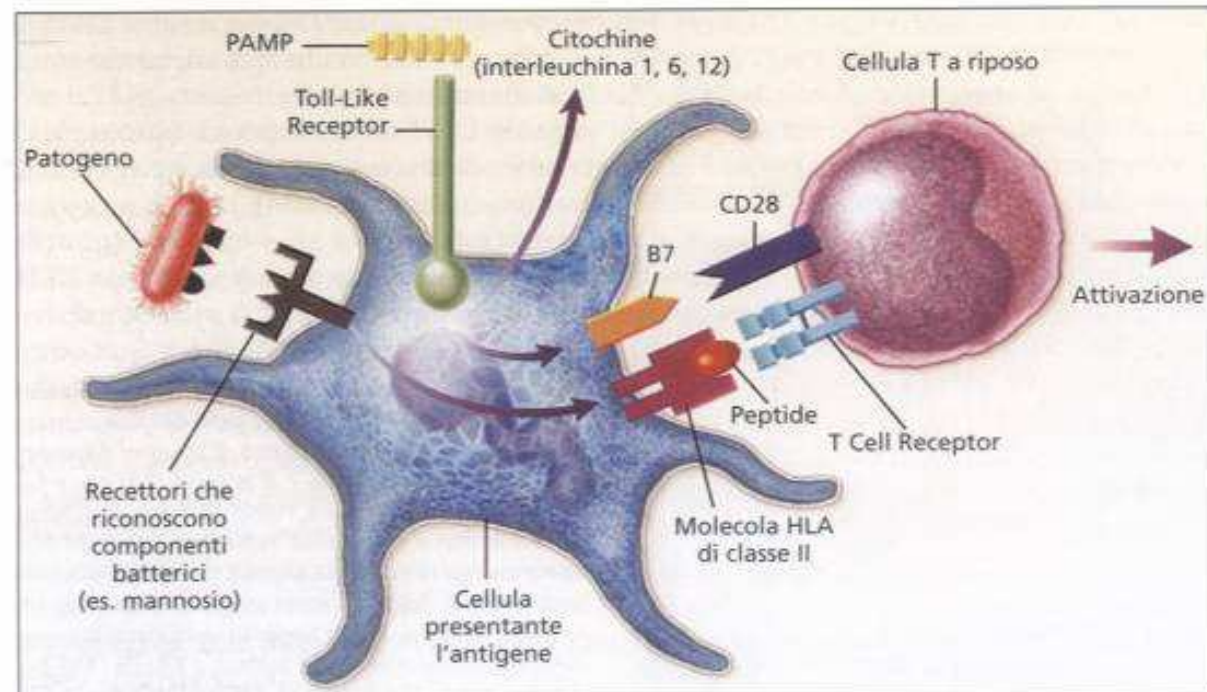
**Sino ad oggi le strategie di prevenzione nei confronti
delle malattie allergiche si sono basate sui possibili
interventi su tali fattori ambientali**

Diversi studi hanno trovato un'associazione tra l'esposizione durante la gravidanza a composti microbici (ad esempio i lipopolisaccaridi dei Gram-negativi, LPS) e la riduzione della prevalenza di atopia ed asma nei bambini.

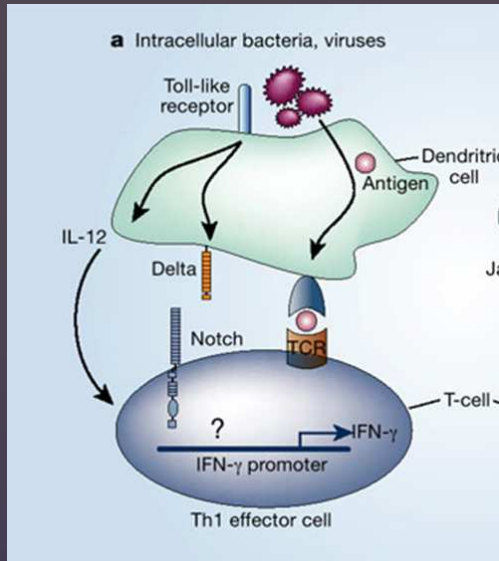
Quest'azione di protezione avviene attraverso i Toll-Like Receptors (TLR), specialmente il TLR-2 ed il TLR-4...

Oggi quindi si sta valutando la possibilità dell'utilizzo dei classici immunomodulatori batterici, indicati per la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti e considerati sinora controindicati in presenza di malattia allergica respiratoria.





Le proteine di parete batterica contenute in questi preparati sono ligandi del TLR2 in grado di indurre maturazione delle APC e dei T-linfociti verso un pattern Th1



Agonisti dei TLR (TLRa) sono attualmente in studio in quanto in grado di attivare le cellule epiteliali o cellule dendritiche, reindirizzano selettivamente le risposte Th allergene-specifiche verso un pattern citochinico più protettivo IFN- γ /IL-10, ovvero inducendo la **maturazione dei T linfociti verso un pattern Th1 piuttosto che Th2**

In particolare gli agonisti dei TLR hanno la capacità di stimolare le cellule Th1 attraverso la produzione da parte delle cellule dendritiche di IL-12

I segnali in grado di indurre la produzione di IL-10 dalle Th1 sono tre:

IL-12 IL-27 proteine Notch.



Tutti e tre possono essere prodotti dalla cellula dendritica dopo contatto con antigeni batterici o virali, la cui funzione è stata riprodotta in vitro mediante ligandi dei TLR

Sperimentazioni su topi hanno dimostrato che inducendo infezioni da patogeni vivi è possibile prevenire lo sviluppo negli stessi di malattie respiratorie allergiche

Inoltre.....Le cellule T CD4+ purificate dalla trachea di topi trattati con un immunostimolante in commercio (OM85, BronchoMunal) Si sono dimostrate in grado di conferire protezione contro l'infiammazione delle vie aeree quando trasferite in topi sensibilizzati con:



della iperreattività bronchiale



Infiammazione delle vie aeree



secrezione mucosa

Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C, Kanda A, Fleury S, Lazzari A, Cazareth J, Sparwasser T, Dombrowicz D, Glaichenhaus N, Julia V. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol.* 2011;4:53-65



L'esperimento

è stato condotto

in questo modo:

Topi BALB/cByJ, un ceppo predisposto allo sviluppo di sensibilizzazione e malattia allergica, sono stati trattati quotidianamente con OM85 o placebo per 13 giorni consecutivi, sensibilizzati intraperitoneo con un allergene di prova (è stato usato il LACK, un antigene della leishmania) potenziato con allume (idrossido di alluminio)

Dopo un tempo di sensibilizzazione di 17 giorni, sono stati sottoposti a challenge con aerosol di LACK o di placebo per 5 giorni

Il 22° giorno è stata eseguita una valutazione dell'iperreattività bronchiale, un vero challenge alla metacolina con misurazione delle resistenze e della compliance polmonare mediante pletismografia

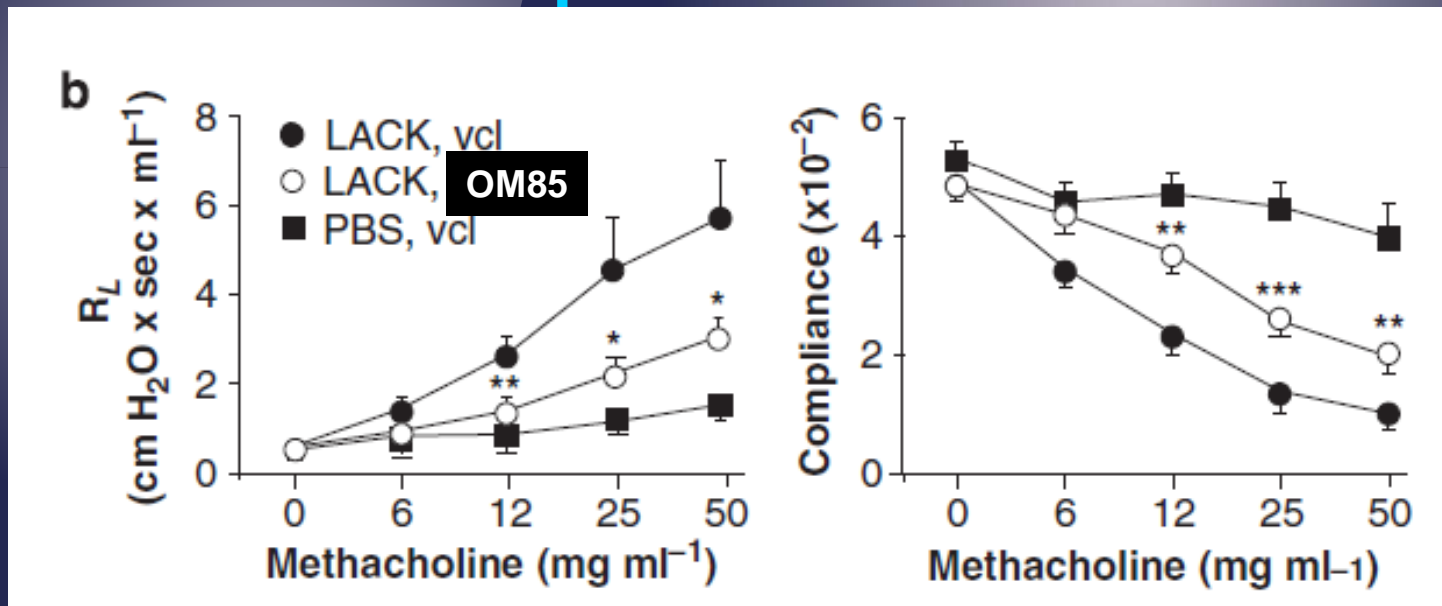
Il 23° giorno gli animali sono poi stati sottoposti a broncolavaggio e sacrificati per una valutazione dell'istologia bronchiale



Il trattamento protegge gli animali dall'inflammation allergica delle vie aeree



Gli animali trattati con OM85 rispetto al placebo non dimostrano aumento delle reattività bronchiale a stimoli non-specifici come la metacolina



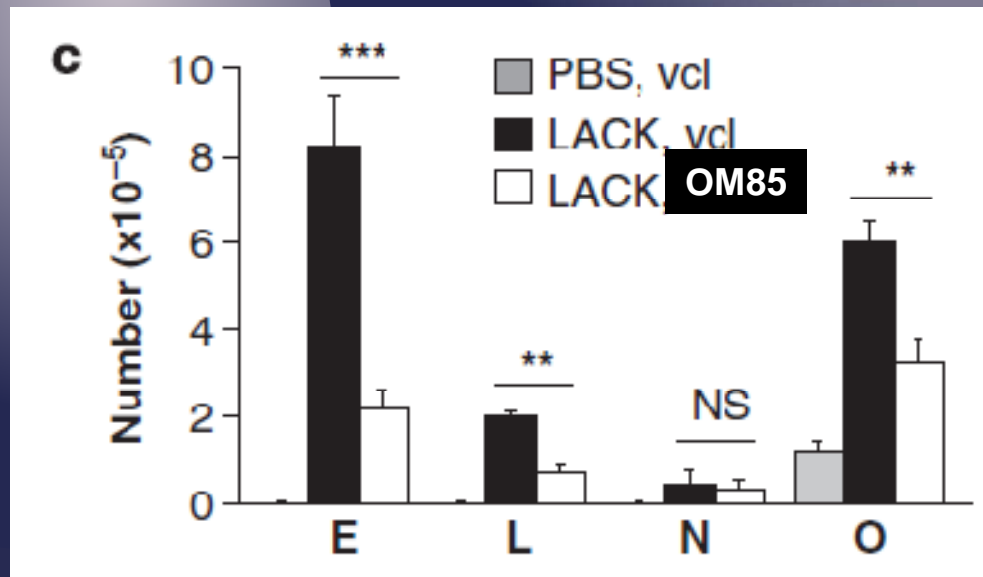
minore aumento delle resistenze

minore diminuzione della compliance polmonare

* PBS:controllo; vcl:placebo

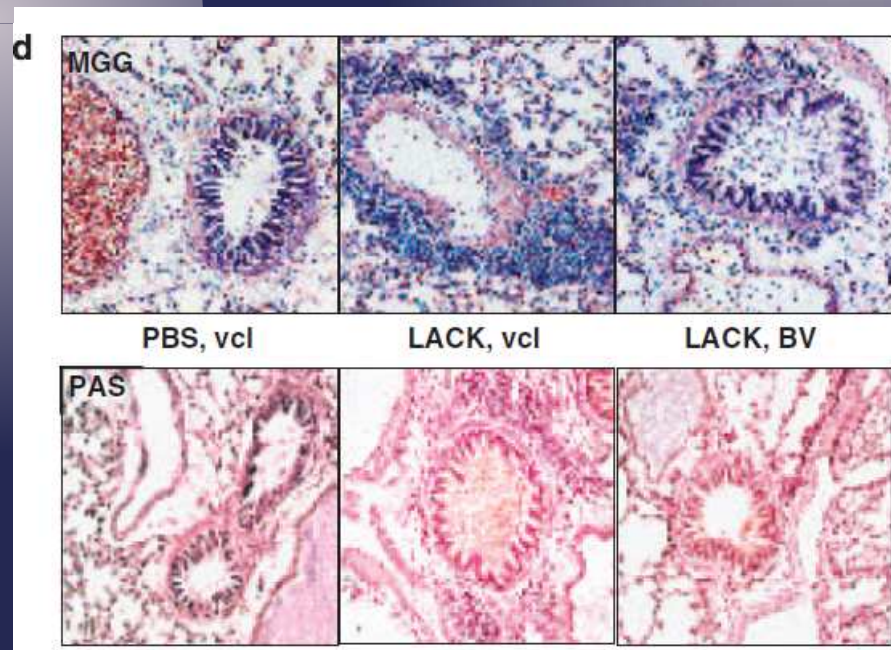
Il trattamento protegge gli animali dall'inflammazione allergica delle vie aeree

Gli animali trattati con OM85 rispetto al placebo non sviluppano eosinofilia delle vie aeree

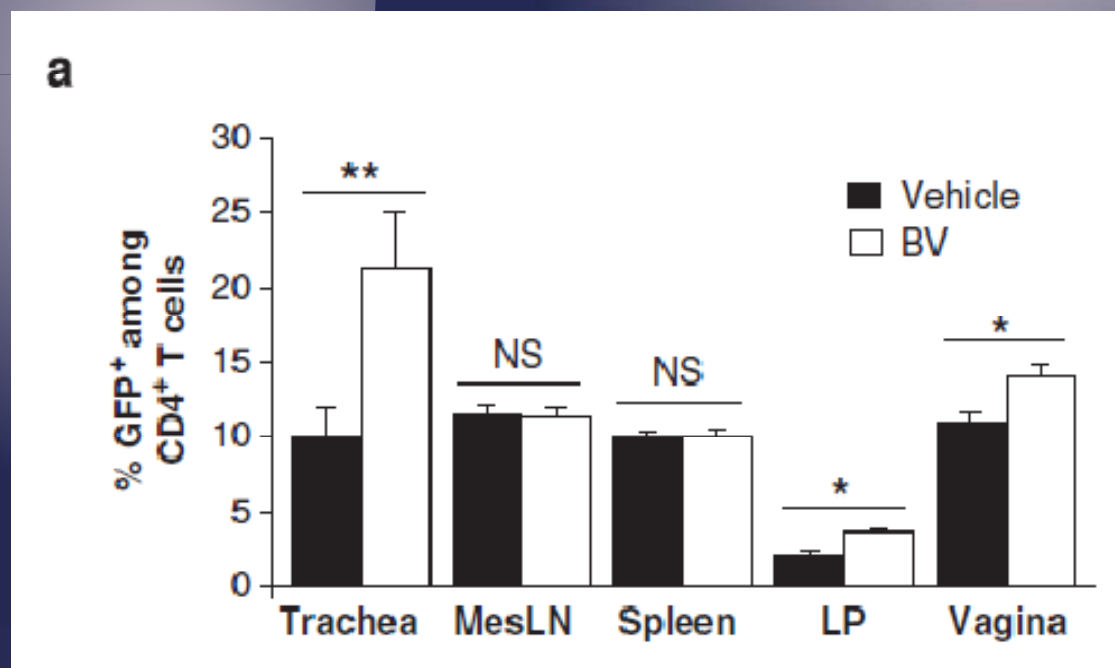


Il trattamento protegge gli animali dall'inflammazione allergica delle vie aeree

Gli animali trattati con OM85 rispetto al placebo non mostrano infiltrazione peribronchiale e perivascolare polmonare nè ipersecrezione mucosa



Inoltre OM85 induce un aumento del numero dei T-reg nella trachea nella vagina e nella lamina propria dell'intestino



**Infatti OM85 induce la conversione
a livello intestinale
di cellule CD4+ da naive a T-reg,
cioè favorisce la formazione
di cellule tollerogene**

La prima applicazione nell'uomo viene da un recente studio tedesco che riproduce l'esposizione a batteri tramite somministrazione orale di lisati batterici gram-negativi e gram-positivi nella prima infanzia in una popolazione di bambini che vivono in un ambiente non rurale

Lau S, Gerhold K, Zimmermann K, Ockeloen CO, Rossberg S, Wagner P, Sulser C, Bunikowski R, Witt I, Wauer J, Beschorner J, Menke G, Hamelmann E, Wahn U. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of infantile atopic eczema in a subgroup of children with paternal atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; ;129:1040-7

Tra la 5^a settimana e il 7° mese di vita, questi bambini vennero trattati con un lisato batterico orale (Pro-Symbioflor; SymbioPharm, Herborn, Germania) contenente batteri gram-negativi (Escherichia Coli) e gram-positivi (Enterococcus Faecalis) inattivati al calore

Entrambi i gruppi, quelli trattati con lisato e quelli trattati con placebo, presentarono eczema in circa il 30% dei casi a 3 anni



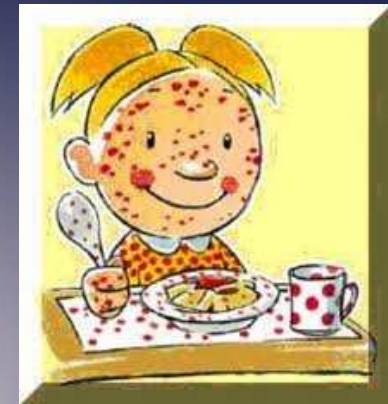
Tuttavia la prevalenza di dermatite atopica risultò significativamente ridotta dopo la fase di intervento, a 31 settimane di età, nel sottogruppo di bambini con ereditarietà per malattia allergica monoparentale che dimostravano eczema nel 10% contro il 19% del gruppo placebo



Se poi l'ereditarietà era paterna, la differenza saliva all'11% contro il 32% del gruppo placebo

CONCLUDENDO...

Questo studio rappresenta sicuramente un inizio, ma ancora troppe sono le lacune delle nostre conoscenze sullo sviluppo delle allergie per cui resta ancora da dimostrare se il trattamento con lisati batterici potrà essere una via percorribile per la prevenzione delle malattie allergiche nei bambini



Se così fosse occorrerà valutare

Quali prodotti sono efficaci

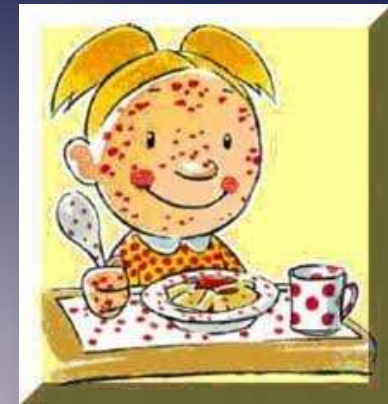
Questo studio rappresenta sicuramente un inizio, ma ancora troppe sono le lacune delle nostre conoscenze sullo sviluppo delle allergie per cui resta ancora da dimostrare se il trattamento con lisati batterici potrà essere una via percorribile per la prevenzione delle malattie allergiche nei bambini



Se così fosse occorrerà valutare

**Quando dovrebbero essere utilizzati
per essere attivi nella prevenzione
primaria dell'allergia**

Questo studio rappresenta sicuramente un inizio, ma ancora troppe sono le lacune delle nostre conoscenze sullo sviluppo delle allergie per cui resta ancora da dimostrare se il trattamento con lisati batterici potrà essere una via percorribile per la prevenzione delle malattie allergiche nei bambini



Se così fosse occorrerà valutare

Quali popolazioni potrebbero beneficiare di tale terapia

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!

