

Abbiamo Fatto Progressi Nella Prevenzione Delle Riacutizzazioni Nel Bambino Con Condizioni Respiratorie Croniche Di Base?

Dr. Gerardo Palmiero

Primario UO Pneumologia
Ospedale Versilia
Azienda USL Toscana Nord Ovest

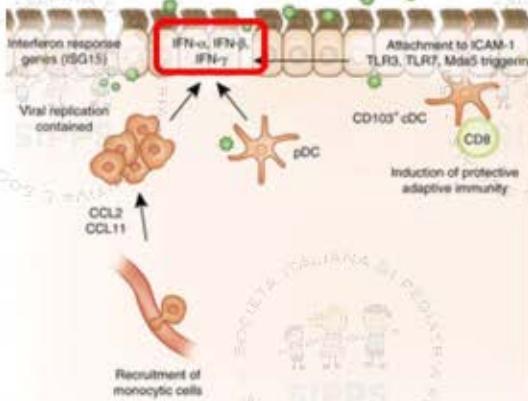
SABATO 23 APRILE 2022

SALA PLENARIA

- 16.00 - 18.00 CORSO STRATEGIE PREVENTIVE DELLE INFETZIONI RICORRENTI: IMMUNOSTIMOLAZIONE E IMMUNOMODULAZIONE
Conduttore: Giuseppe Di Mauro
Relatori: Michele Miralda De Giudice, Tiziana Maiello, Gerardo Palmiero
- Abbiamo fatto progressi nella prevenzione delle riacutizzazioni nei bambini con condizioni respiratorie croniche di base?
 - Quanto l'OM-65 migliora la protezione verso i virus del tratto respiratorio: update dei principali studi.
 - Il ruolo immunomodulante della vitamina D e le nuove evidenze cliniche.
 - Round Table su infezioni respiratorie: temi caldi e attuali controversie.
- Discussione e conclusioni del corso

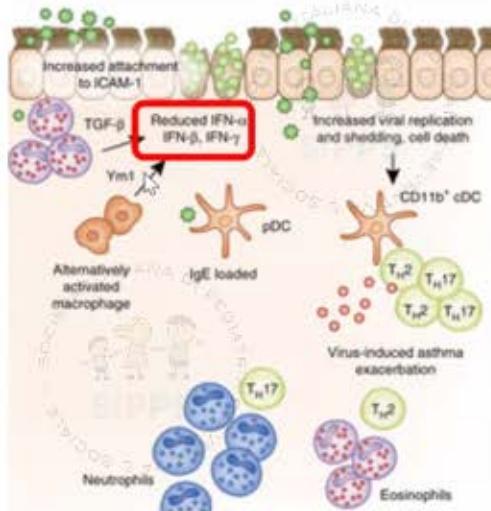
Defective anti-viral immunity to RV in asthma

Normal antiviral immunity to RV



- **Asthmatics have defective anti-viral immune response and they are $>$ vulnerable to RTIs and associated exacerbations**

Asthma defective antiviral immunity to RV



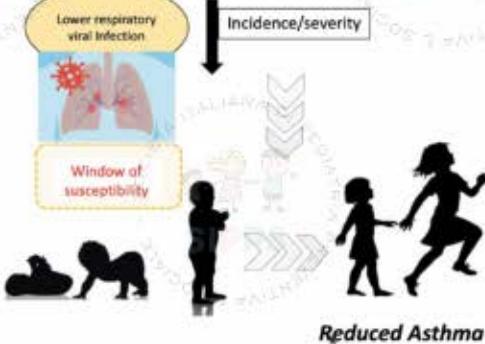
OM-85 anti-viral features: rationale for asthma prevention

- Reducing the # and severity of LRTIs early in life, during a window of susceptibility, can reduce the risk for asthma
- OM-85 has **anti-viral features** thus helps control the RTIs and their consequences
- It offers protection against the RTIs associated **exacerbations and risks in asthmatics**

- It has also the **potential to reduce the risk for asthma**
- **Studied in the ORBEX study**



Rationale for Asthma prevention



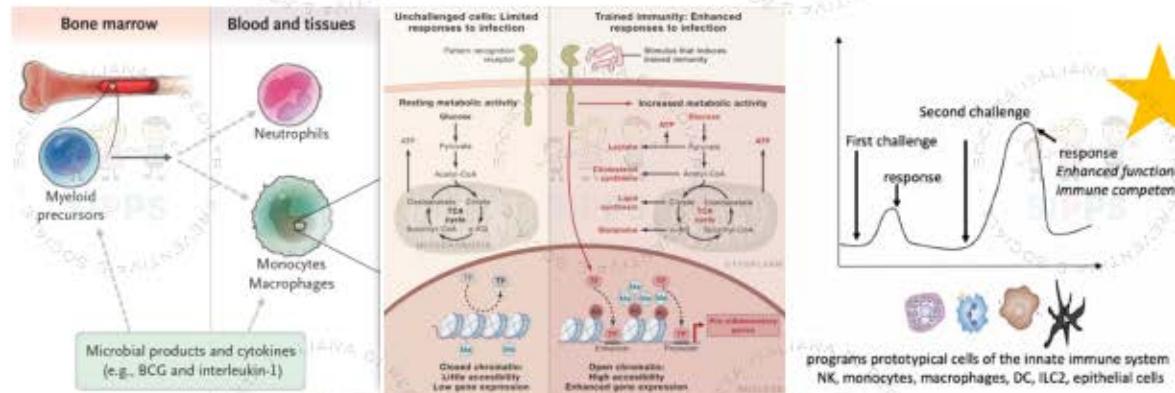
OM-85 and trained innate immunity

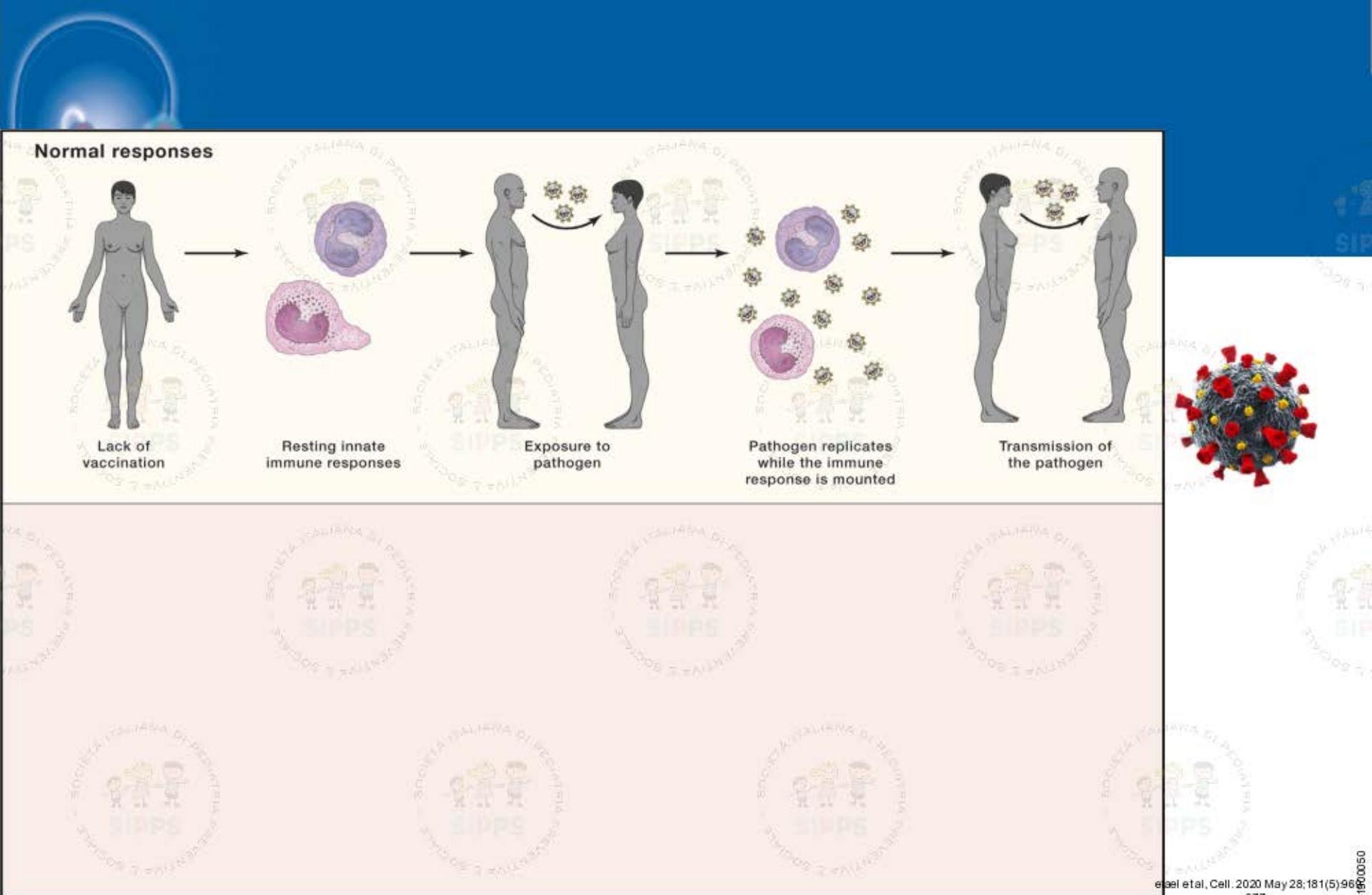
NEW

Innate immunity is known to have memory
SIPPS

Innate training immunity is a functional reprogramming of innate immune cells

NK monocytes macrophages DC and epithelial cells will then be > effective in a second challenge

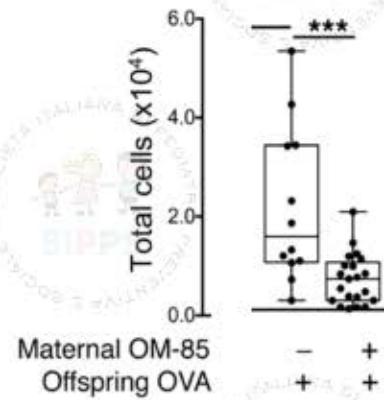
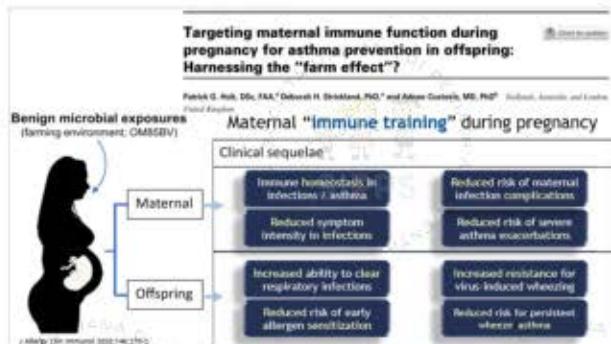




What about innate immunity reprogramming?

- Targeting maternal immune function during pregnancy
- The “farming effect” on mothers and off-springs

- In animal experimental model OM-85 shows to provide transplacental immune modulation
- This leads to protection against allergic airway inflammation (eosinophils)



OM-85 reduces RTIs in children

WITH RECURRENT RTIs

Mean difference

Study

"OM-85 may have a great effect as a tool to improve subjects' immunity against recurrent RTIs, which could be helpful in crucial situations, eg, COVID-19 pandemic"

Favours OM-85

Favours placebo

Percentage difference and 95% CI between OM-85 and placebo

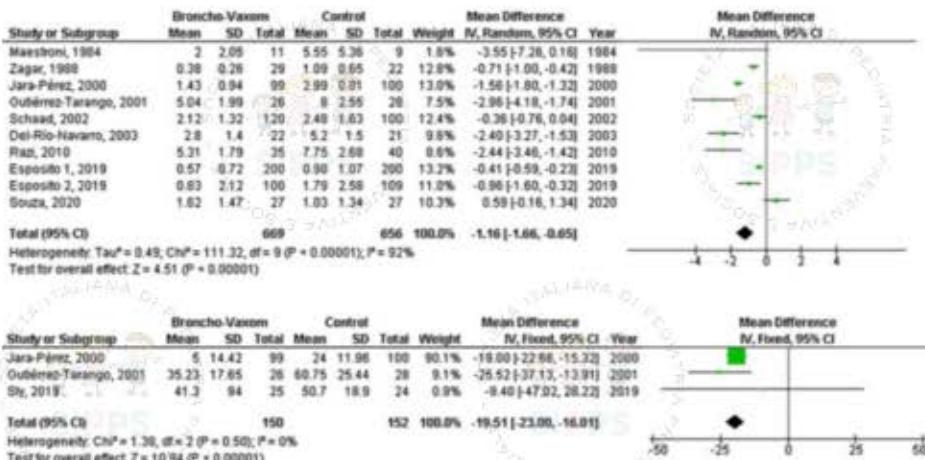
In Cochrane systematic review and 9 RCT meta-analysis (N=852)

-35.9% acute RTIs¹

¹Odds ratio (OR) or mean differences (MD) with 95% confidence intervals (CIs) was calculated to evaluate the prognostic role of OM-85 consumption and recurrent respiratory tract infections

Del-Rio-Navarro BE et al. Evid Based Child Health 2012;7:2:629-717.

Cao C et al. Int J Clin Pract. 2021;75(5):e13981



In new 14 RCT meta-analysis (N=1859)*

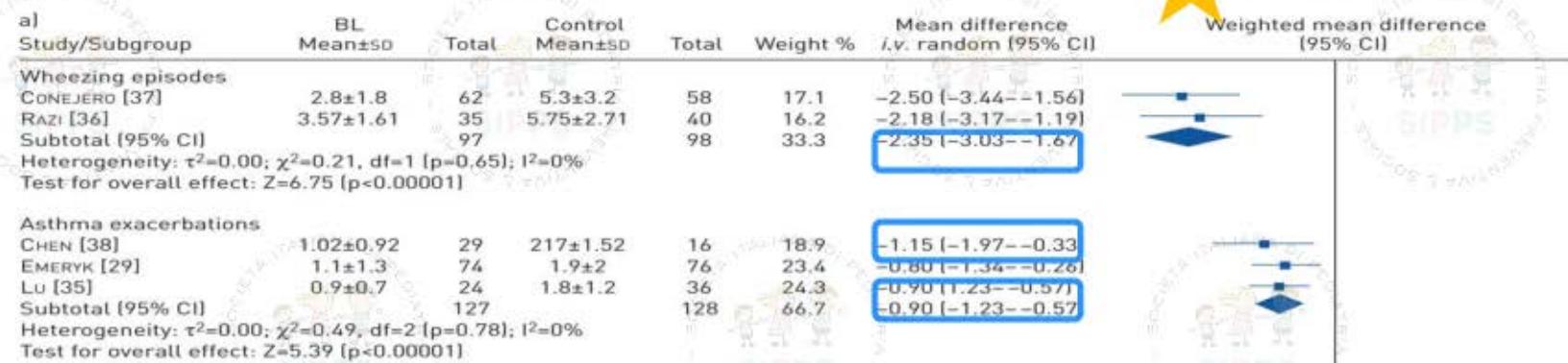
- ↓ frequency and duration of RTIs and lower antibiotic use (OR, 0.38; 95% CI, 0.29-0.52, $P < .001$)²

OM-85 benefit was supported by several randomized studies vs placebo



In 53 RCT including RW studies in China (N=4851) in children with rRTIs
 OM-85 significantly reduces the frequency of infections ($P < 0.00001$)¹

OM-85 reduces RTI related wheezing in pre-school and asthmatics



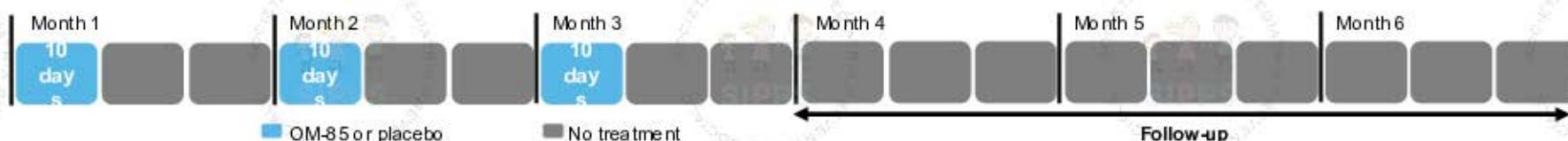
Two European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Taskforces^{2,3} outline the role of OM-85 in effectively

↓ RTI and suggest it has a place as a **preventative strategy for asthma**; however, **further studies are required**

1. de Boer GM et al. Eur Respir Rev. 2020;29(158):190175.; 2. Edwards MR et al. Allergy. 2018;73(1):50-63.; 3. Jarić T et al. Allergy. 2019;74:40-52.

OM-85 IN PREVENTION OF ACUTE RTIS IN OVER-EXPOSED GIRLS: STUDY DETAILS

- **Design:** Double-blind, randomized, placebo-controlled
- **Population:** Girls (n=200) aged 6–13 years (in an orphanage), with recurrent acute RTIs*
- **Duration:** 6 months
- **Study medication:** OM-85 3.5 mg/day (n=99) or placebo (n=100)



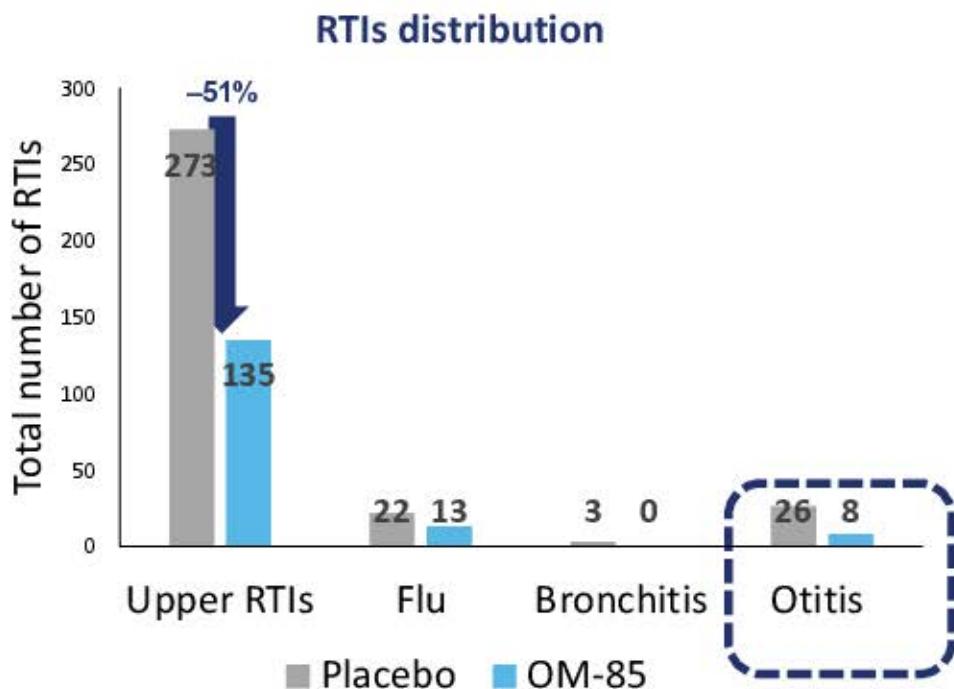
- **Primary endpoint:** Type and incidence of acute RTIs
- **Other endpoints:** Type of acute RTIs*, school absenteeism, antibiotic/other therapy, time to clinical cure, subjective severity

*Upper RTIs: rhinorrhoea, sore throat or cough without signs of lower RTI, for ≥48 hours. Otitis was also recorded; lower RTIs: wheezing, crepitations, stridor, cyanosis, chest indrawing, or a respiratory rate of >50 breaths/min for ≥48 hours. Recurrence: ≥3 acute RTIs during the 6 months prior to study start (mean was 5)



OM-85 REDUCED TOTAL NUMBER OF RTIS

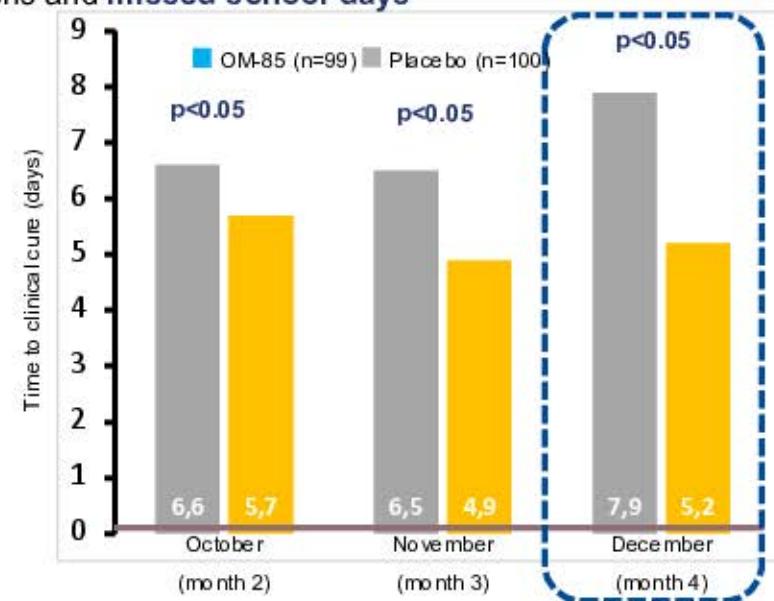
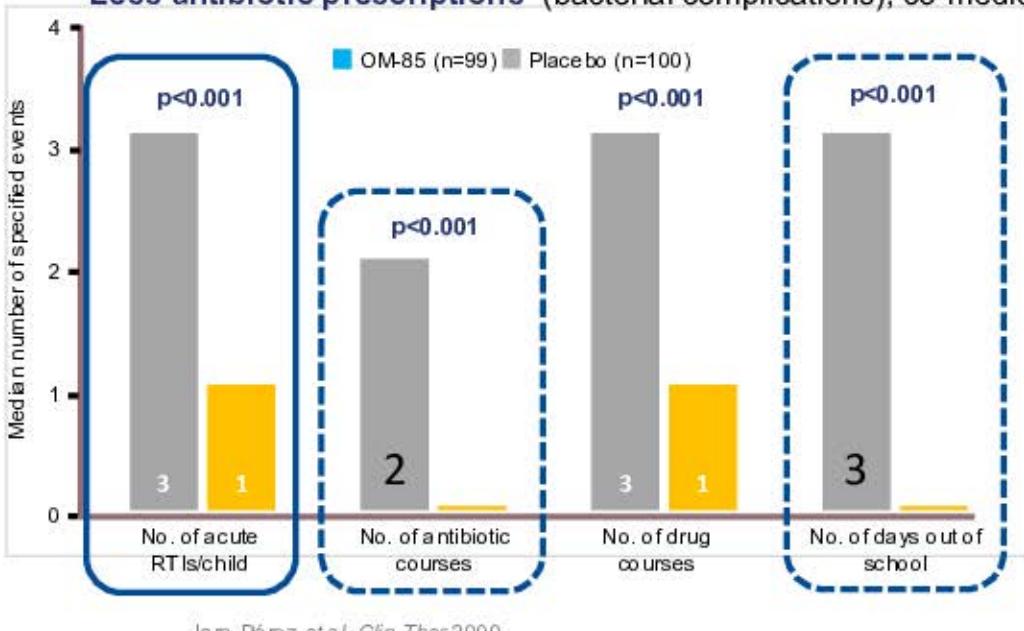
- **Fewer ARTIs with OM-85 than placebo (143 vs 299; -52%; p<0.001) at 6 months**
 - OM-85, previous 494 versus **143**; placebo, 509 versus **299**; (p<0.001, for both comparisons)
- **Fewer infections at each month vs placebo (p<0.05, at months 2, 3, 4 and 6)**





OM-85 REDUCED ANTIBIOTIC USE, TIME TO CURE AND SCHOOL ABSENTEEISM

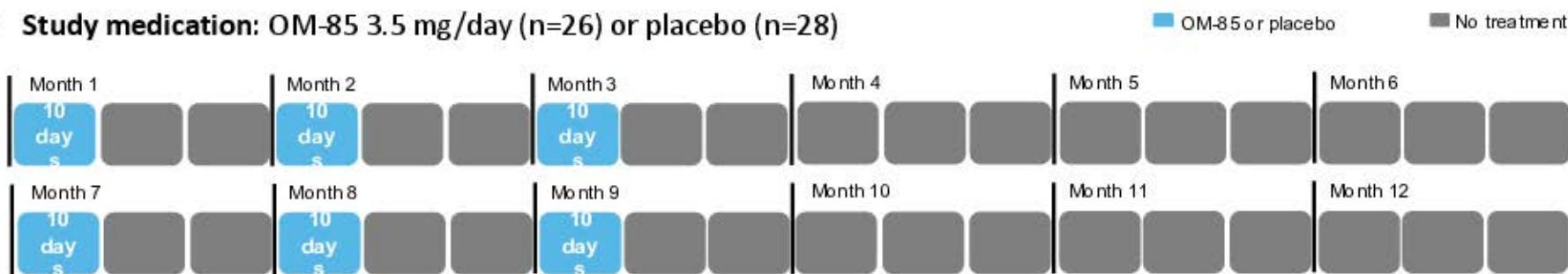
- Median number of ARTIs was 1.0 in the OM-85 group vs. 3.0 in placebo ($p<0.001$)
- Median time to clinical cure was consistently reduced at each study time point and children contracted less severe infections (visual analog scale, data not shown)
- Less antibiotic prescriptions (bacterial complications), co-medications and missed school days





EFFECT OF OM-85 ON TYPE/INCIDENCE OF ACUTE RTIS: STUDY DETAILS

- **Design:** Double-blind, randomized, placebo-controlled
- **Population:** Children aged 1–12 years (n= 54), with recurrent acute RTIs* (living in a metropolitan, polluted area of Mexico)
- **Duration:** 1 year
- **Study medication:** OM-85 3.5 mg/day (n=26) or placebo (n=28)



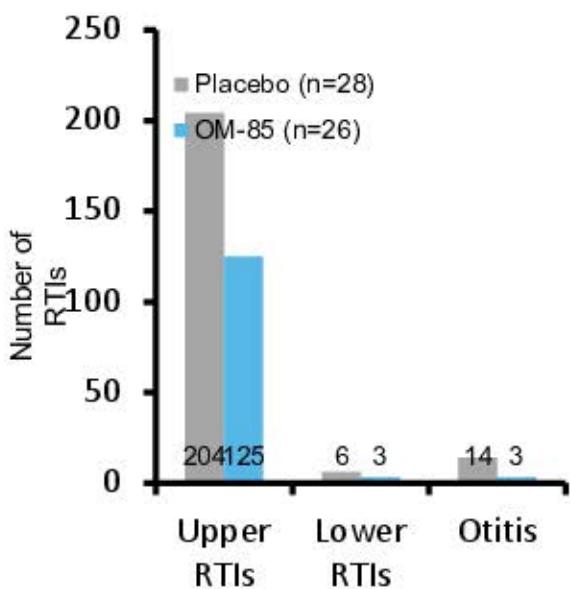
- **Primary endpoint:** Type and incidence of acute RTIs
- **Other endpoints:** Type of RTI, school absenteeism, antibiotic/other therapy

Estimated average age: 6 years (range 1–12 years). Upper and lower Recurrence: ≥3 RTIs in the previous 6 months (mean was 12).



OM-85 SIGNIFICANTLY REDUCED THE NUMBER AND DURATION OF ACUTE RTIS

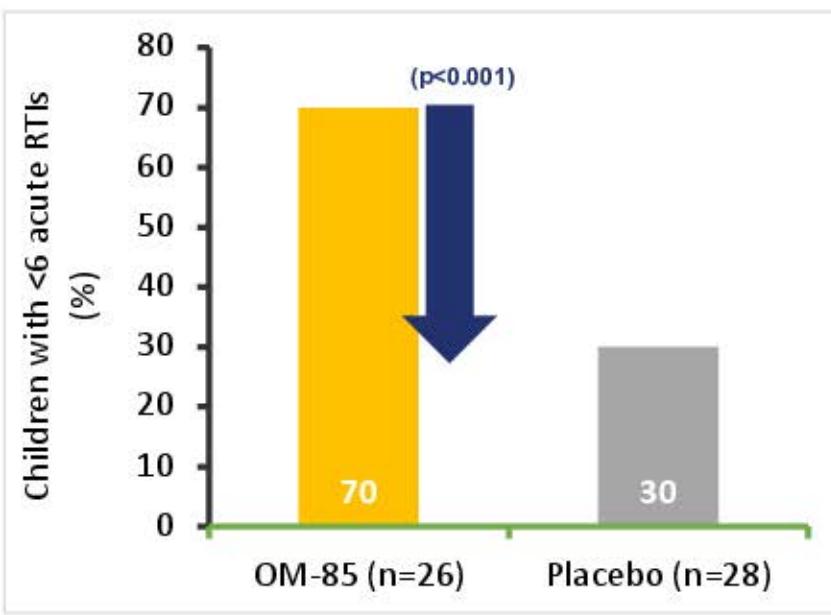
- 131 acute RTIs in OM-85 versus 224 in placebo group reported during the study
- Mean RTIs/patient significantly lower with OM-85
 - 5.0 vs 8.0 ($p<0.001$), -38% (all patients)
 - 4.9 vs 8.3 ($p<0.01$), -41% (in patients <6 years)
- Total **duration of acute RTIs significantly lower with OM-85**
 - Median 30.5 vs 55.0 days ($p<0.001$), -45% (in all patients)



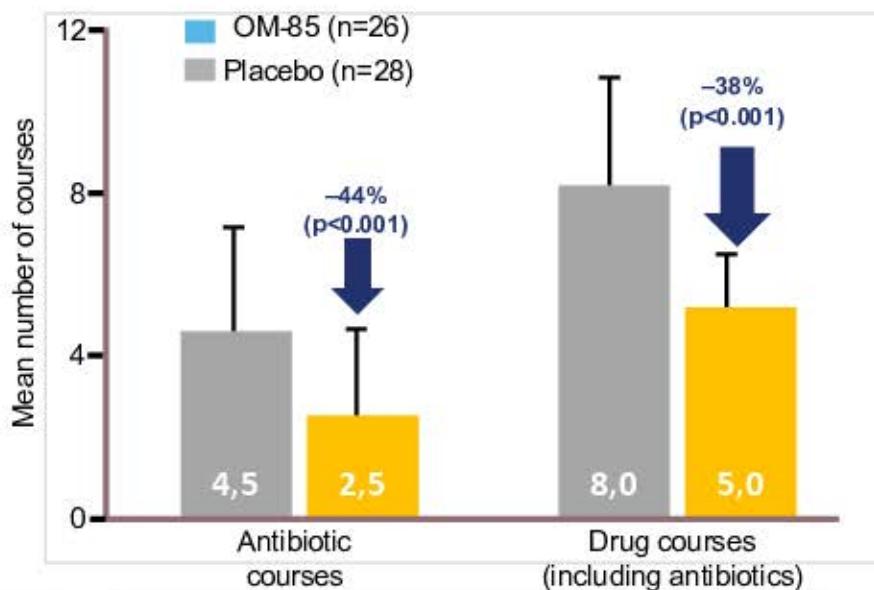
Gutiérrez-Tarango *et al.* Chest 2001



OM-85 REDUCED DISEASE SEVERITY IN THE LONG TERM



Whereas RR for ≥ 6 acute RTIs: 0.37 in favour of OM-85
(95% CI 0.20, 0.68)



Fewer complications requiring antibiotics

CI, confidence interval; RR, relative risk

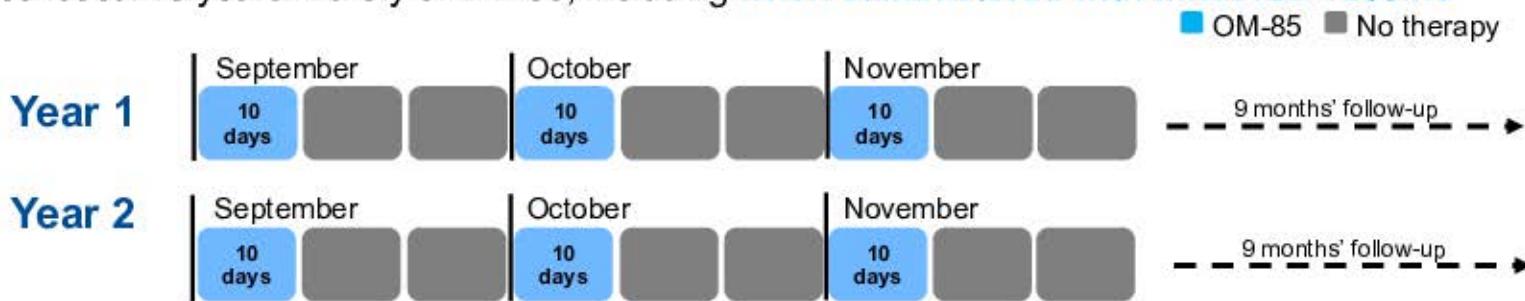
Gutiérrez-Tarango et al. Chest 2001

RR: relative risk



EFFECT OF OM-85 OVER TWO YEARS IN CHILDREN WITH RECURRENT RTI: STUDY DETAILS

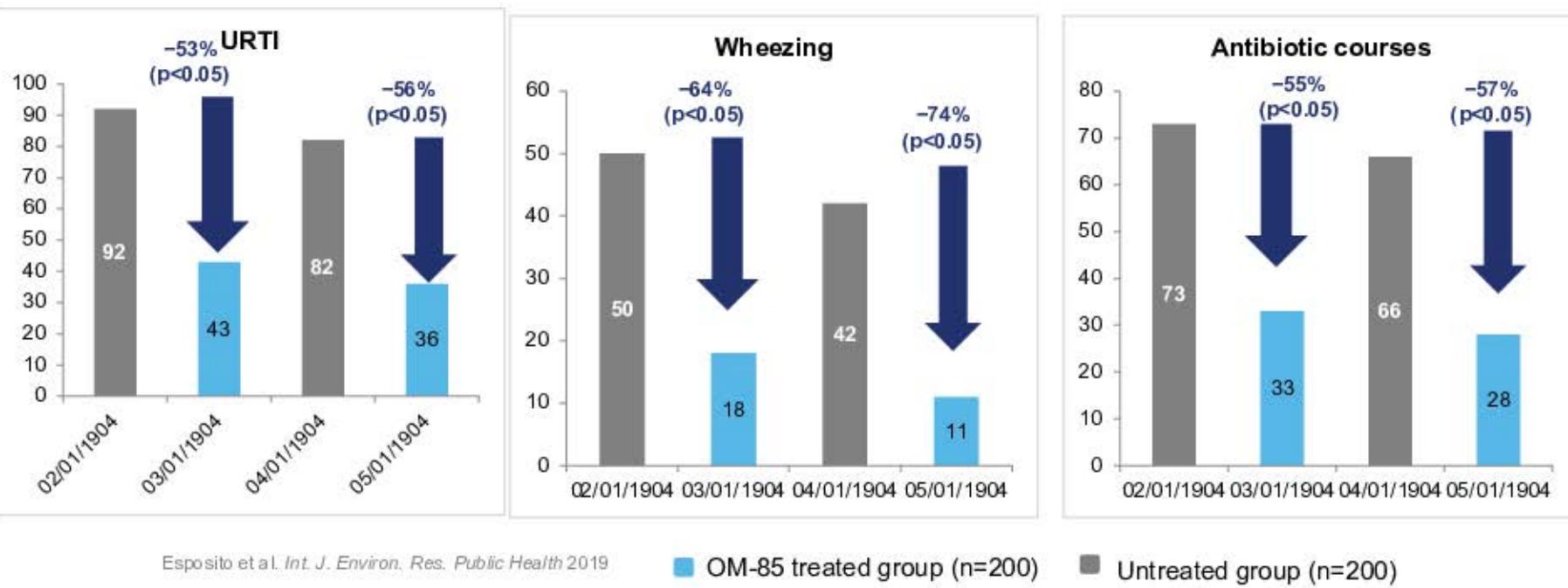
- **Design:** Retrospective, observational
- **Population:** Children (n=400), aged 3 to 6 years with a history of recurrent RTIs, defined as at least 6 documented episodes of acute URTI or LRTI (no >1 community acquired pneumonia) in a single year
- **Duration:** 2 consecutive years during the period 2012-2017
- **Study medication:** OM-85 3.5 mg/day (n=200) or no treatment (n=200)
- **Endpoints:** Total number of children with **new RTI episodes**, the **number and type of RTIs** diagnosed, number of children requiring **antibiotics** during the whole study period (from 1 October to 31 March) of each of the two consecutive years. Safety of OM-85, including **when administered with Influenza vaccine**





OM-85 REDUCED RECURRENCES, INCLUDING VIRAL WHEEZING AND BACTERIAL COMPLICATIONS

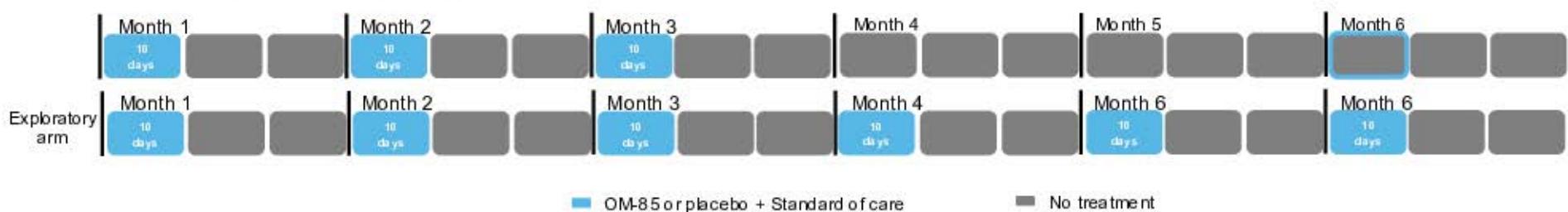
Patients reporting ≥ 3 URTIs/year, ≥ 3 wheezing episodes/year , ≥ 3 antibiotic courses/year,





CONFIRMATORY RCT IN PRE-SCHOOL CHILDREN WITH RRTIS: STUDY DETAILS

- **Design:** Phase IV trial, double-blind, randomized (3:3:1) placebo-controlled, single center.
- **Study population:** Children aged 1-6 years old (n=288) with a history of recurrent RTIs i.e., >6 acute RTI in the last year*
- **Duration:** October 1, 2016 - March 31, 2017
- **Control visits:** 1, 3 and 6 months
- **Primary Endpoint:** frequency of new RTIs



Group A: **3.5 mg OM-85** once a day for the first 10 days of the first 3 months of the 6-month study

Group B: **Placebo** once a day for the first 10 days of the first 3 months of the 6-month study

Group C: **3.5 mg OM-85** once a day for the first 10 days of the 6-months.

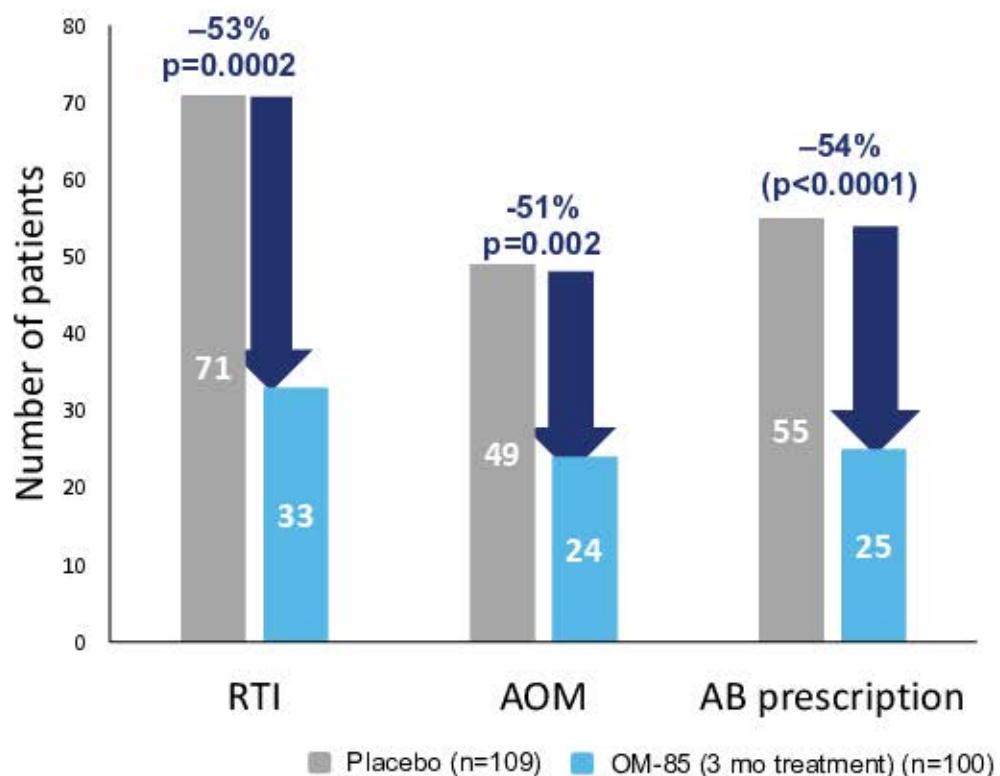
Esposito et al. *J Transl Med*. 2019

*Children with a history of documented viral wheezing, i.e. those with wheezing always associated with a viral infection, were included



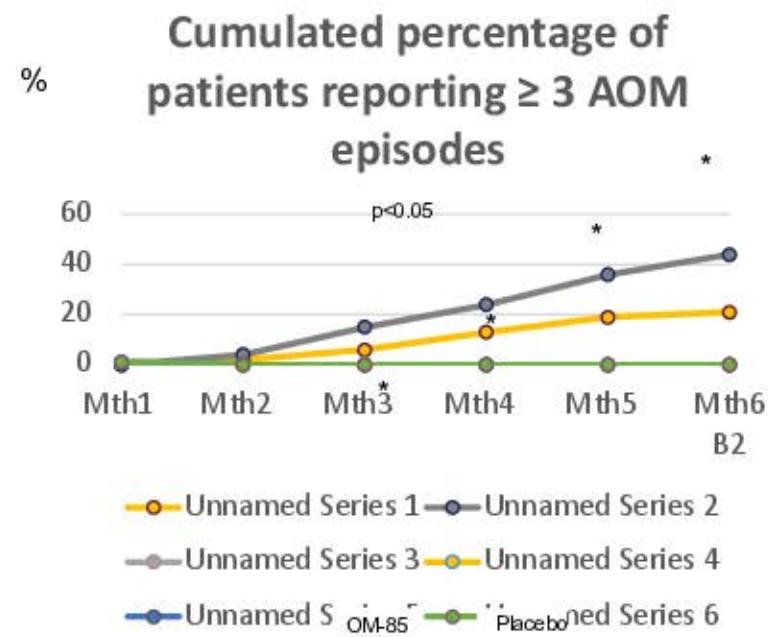
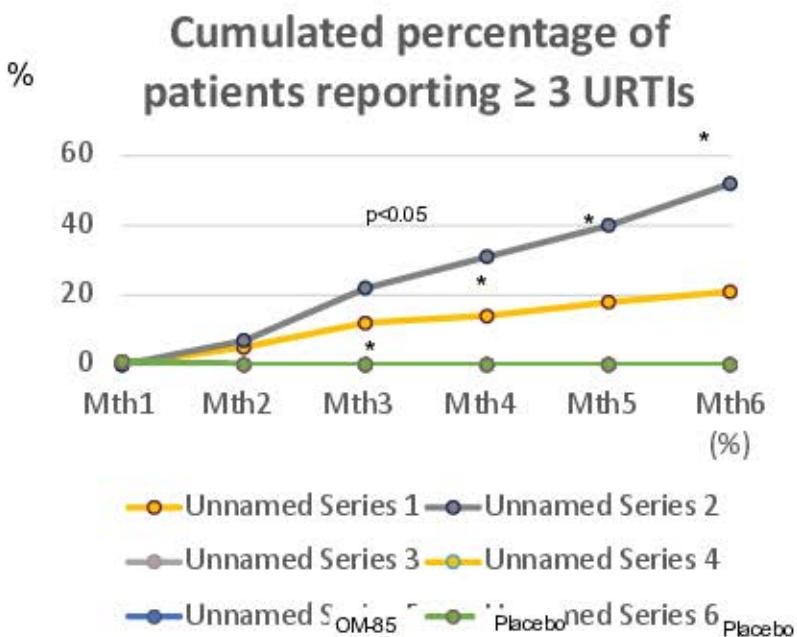
OM-85 CONFIRMED TO PROVIDE CLINICAL BENEFIT IN RTI, IN PARTICULAR VIRAL URTI AND AOM

- Frequency of **RTIs, AOM (w/o otorrhea)** and of patients receiving **antibiotic prescriptions** was lower in patients receiving standard prophylaxis with OM-85
- Mean upper RTIs (mainly common cold/pharyngitis) and mean AOM were significantly **approx. 50% lower** in OM-85 when compared to placebo (0.33 ± 0.61 vs. 0.65 ± 0.55 , $p < 0.0001$, and 0.24 ± 0.41 vs 0.78 ± 0.73 , 0.006 respectively)





LESS CHILDREN HAD RECURRENT URTI AND AOM WITH OM-85



- OM-85 was well tolerated in this population, including in patients who received IIV (n=44)

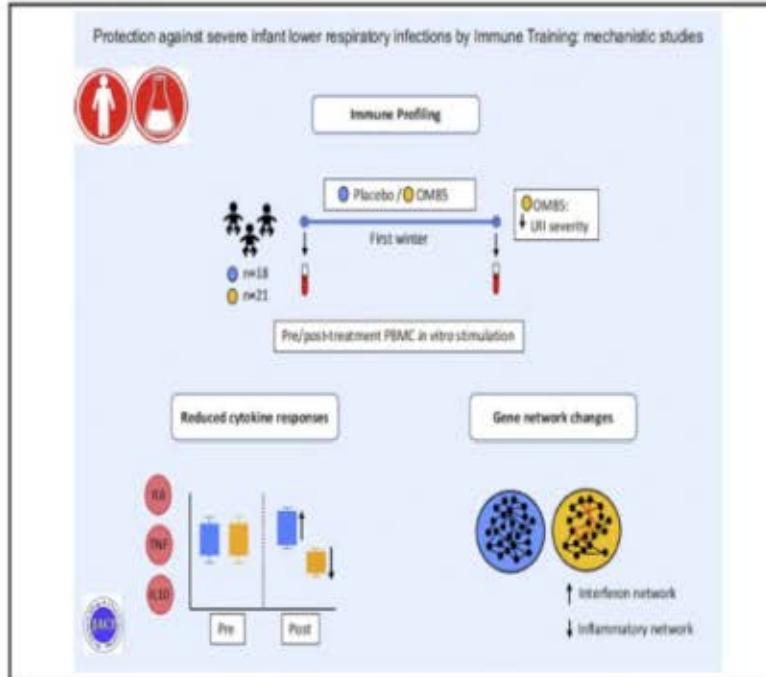
*p < 0.05 vs placebo; no other significant differences between the groups



Protection against severe infant lower respiratory tract infections by immune training: Mechanistic studies

Niamh M. Troy, BSc,^a Deborah Strickland, PhD,^a Michael Serralha, BSc,^a Emma de Jong, PhD,^a Anya C. Jones, PhD,^a James Read, BSc,^a Sally Galbraith, MSc,^a Zahir Islam, PhD,^a Parwinder Kaur, PhD,^b Kyle T. Mincham, PhD,^a Barbara J. Holt, BSc,^a Peter D. Sly, PD, DSc,^c Anthony Bosco, PhD,^a and Patrick G. Holt, DSc^a *Perth and Brisbane, Australia; London, United Kingdom; and Tucson, Ariz.*

GRAPHICAL ABSTRACT



Background: Results from recent clinical studies suggest potential efficacy of immune training (IT)-based approaches for protection against severe lower respiratory tract infections in infants, but underlying mechanisms are unclear.

From ^aTelthon Kids Institute and ^bthe School of Agriculture and Environment, The University of Western Australia, Perth; ^cthe Child Health Research Centre, University of Queensland, Brisbane; ^dthe National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; and ^eAsthma and Airways Disease Research Center, The University of Arizona, Tucson.

The last 2 authors contributed equally to this article, and both should be considered co-corresponding authors.

This study was funded by the National Health and Medical Research Council of Australia. N.M.T. is supported by a Mickie Hardy scholarship from Asthma Australia. Ms. Barnea, Switzerland, provided OMS5 and placebo but had no input into trial design, study conduct, or data analysis.

Objective: We used systems-level analyses to elucidate IT mechanisms in infants in a clinical trial setting.

Methods: Pre- and posttreatment peripheral blood mononuclear cells from a placebo-controlled trial in which winter treatment with the IT agent OMS5 reduced infant

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication May 4, 2021; revised December 23, 2021; accepted for publication January 10, 2022.

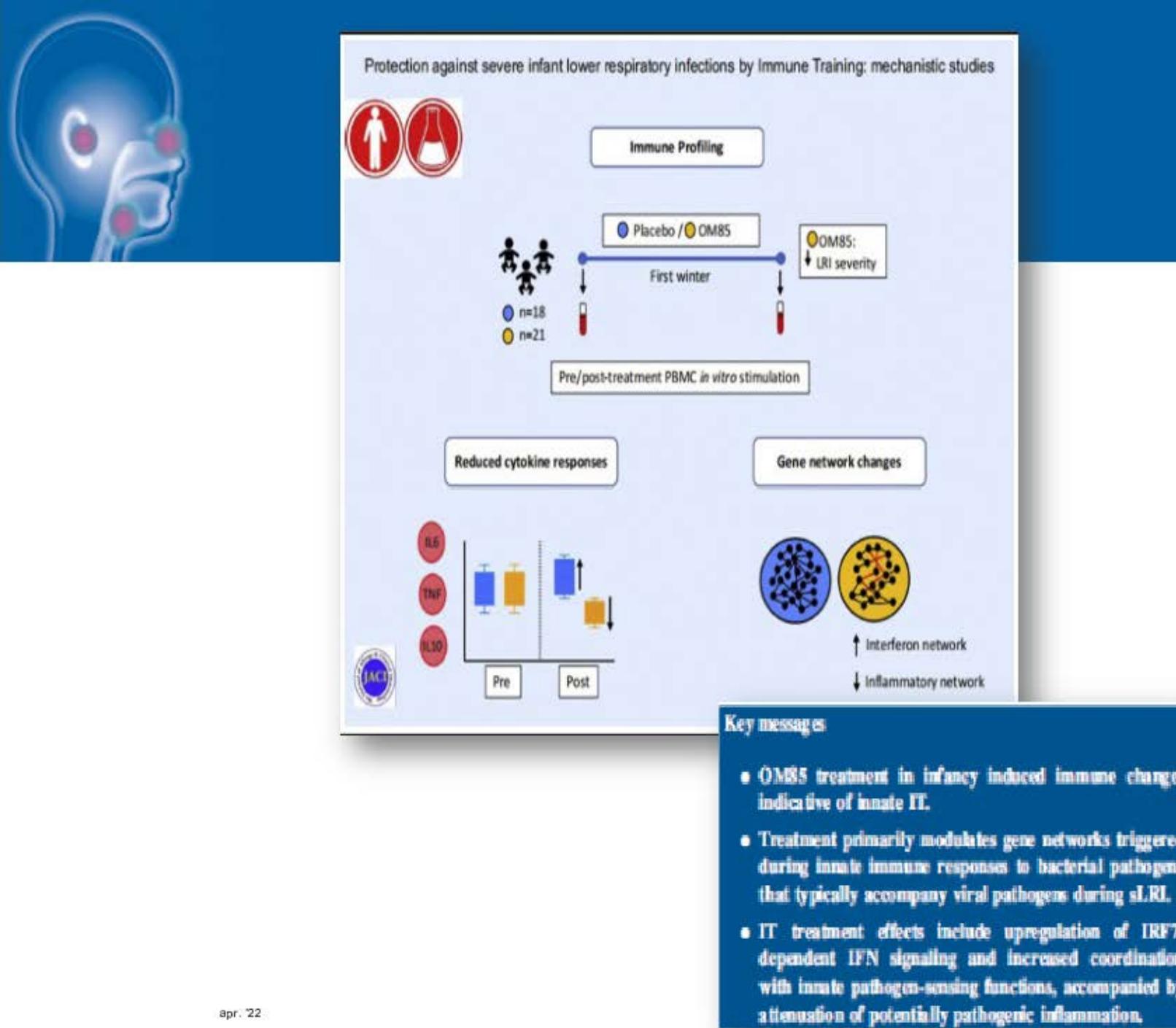
Corresponding author: Patrick G. Holt, Edna Telthon Kids Institute, Northern Block, Perth Children's Hospital, 15 Hospital Ave, Nedlands WA 6009, Perth, Australia.

E-mail: patrick.holt@telethonkids.org.au.

0896-629X/\$ - see front matter

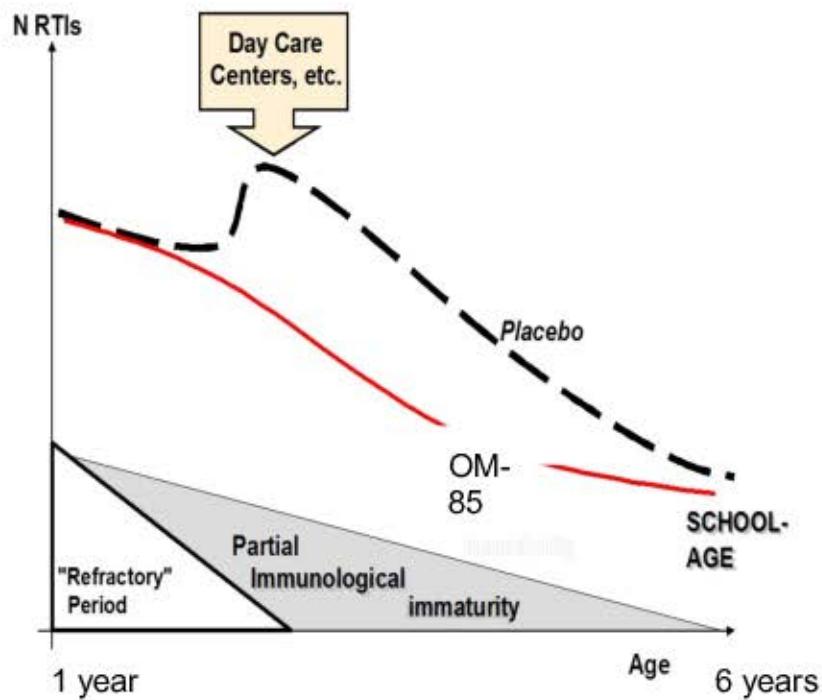
© 2022 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.010>





CONCEPT OF THE "IDEAL" TIME WINDOW FOR OM-85 PREVENTION IN PEDIATRIC RTIS



Esposito et al. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013.



CONCLUSIONS: OM-85 IN CHILDREN

Efficacy and safety of OM-85 have been assessed in a large number of high-quality clinical studies in children, and is recommended in several guidelines/consensus papers

OM-85 significantly decreased the incidence of recurrent upper RTIs, including:

- Tonsillitis
- Sinusitis
- Otitis media
- Rhinopharyngitis with/without wheezing

In combination with IIV, OM-85 significantly reduced the number of RTIs and antibiotic use

A significant decrease was also shown in disease severity :

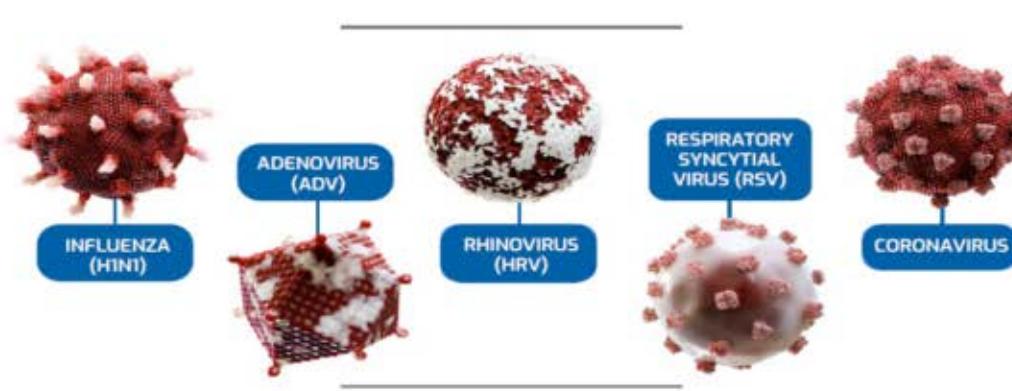
- Symptoms (associated morbidity)
- Duration of illness
- Concomitant medication use, including antibiotics
- School absenteeism

When administered during 2 consecutive years, OM-85 therapy has shown to maintain protection against new RTIs and wheezing episodes.



Il ruolo dell'omeostasi immunitaria e il microbiota umano

Per proteggerci dalle minacce senza causare danni al corpo, il sistema immunitario deve mantenere un equilibrio tra una risposta insufficiente, 1 che consente l'infezione, e l'eccessiva reattività che potrebbe portare a gravi sintomi infiammatori durante uno stato di infezione o infiammazione allergica (Th2) 2



Il sistema immunitario protegge dai patogeni respiratori che possono causare infezioni

Il tratto respiratorio (RT) contiene il microbiota polmonare che comprende una varietà di microrganismi regolati da un'attenta immigrazione, proliferazione ed eliminazione microbica 3

1. Yatim K et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10: 1274-1281
2. Villani, A. et al. Ann Rev Imm. 2018; 36: 813-842
3. Man, W. et al. Nat Rev Microbiol. 2017;15: 259 -270



Il ruolo dell'omeostasi immunitaria e il microbiota umano



Una serie di sensori immunitari e effettori immunitari cellulari o umorali sono coinvolti nella protezione contro i patogeni (respiratori)

Le cellule B possono inghiottire batteri e detriti cellulari e presentano gli antigeni, nelle prime fasi della risposta immunitaria innata. Possono anche rilasciare anticorpi.

Le cellule dendritiche riconoscono e legano un'ampia varietà di Molecole di pattern molecolari associate a patogeni PAMP e producono diverse molecole di segnalazione. Le cellule dendritiche sono anche coinvolte nella fagocitosi e presentazione dell'antigene, comunicando così con altri tipi di cellule immunitarie.^{1,2}

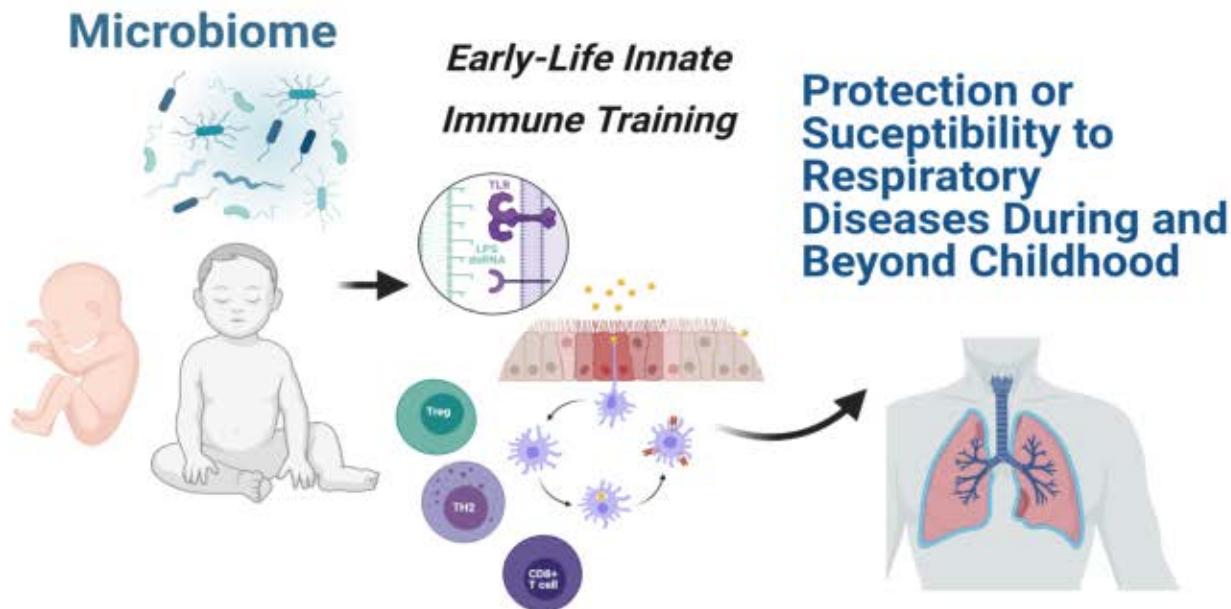
Il **microbiota** umano (principalmente nei polmoni e nell'intestino) è vitale per mantenere l'equilibrio immunitario attraverso lo sviluppo della tolleranza immunitaria a microbi innocui e, tra le altre funzioni, la prevenzione della colonizzazione dei patogeni^{3,4}

3. Man, W. et al. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15: 259 -270
4. Sonnenburg JL and Sonnenburg ED. *Science*. 2019;366(6464)
5. Esposito S. et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198 -209.



Microbiome-Driven Interventions and Early Respiratory Health: The Novel Notion of Innate Immune Training

il microbioma precoce modella lo sviluppo del sistema immunitario e può aumentare o ridurre la suscettibilità alle malattie respiratorie, inclusa l'asma infantile



Questo nuovo paradigma è stato concettualizzato sotto il modello di "Innate Immune Training (IIT)", in cui il microbiota e le influenze epigenetiche sono driver convergenti e mediatori della traiettoria dell'asma dalla gravidanza all'infanzia

Infezioni ricorrenti delle vie respiratorie (RTI) nelle persone vulnerabili



Le infezioni ricorrenti delle vie respiratorie (RTI) sono per lo più di origine virale⁵ e lo sono particolarmente comuni nei bambini e negli anziani, a causa dell'immaturità del sistema immunitario e della immunosenescenza, rispettivamente.^{7,8}

Il RT subisce un significativo sviluppo postnatale.³ Durante questo periodo, il microbiota intestinale e polmonare arricchisce e differenzia. Tuttavia, fino a quando la RT non raggiunge piena maturità, il microbiota polmonare può essere sottosviluppato e mancare di una nicchia specifica diversità che può tradursi in un'incapacità di produrre un efficace ed efficiente risposta immunitaria.³ Questa risposta immunitaria subottimale è influenzata da diversi fattori interni e esterni.

Con l'invecchiamento del corpo, ci può essere una significativa riduzione della diversità e l'efficacia del microbiota delle vie respiratorie contribuendo allo squilibrio del sistema immunitario.⁸

Anche gli adulti con condizioni respiratorie croniche possono essere vulnerabili alle recidive delle vie respiratorie dovute a squilibrio immunitario.⁸ Ciò si associa all'esacerbazione delle condizioni sottostanti (ad esempio BPCO) e con una progressione di gravità.^{9,10}

Nei bambini, l'attività immunitaria distorta del Th-2 aumenta il rischio di sviluppo dell'asma. Le RTI virali sono associate ad un alto grado di infiammazione alle vie aeree e a conseguente rimodellamento. Ciò può portare a sibili ricorrenti indotti da virus, e in predisposti bambini atopici, allo sviluppo dell'asma negli anni a venire.¹¹

Pertanto atopia e RTI virali gravi ricorrenti aggravano questo rischio, da soli e sinergicamente.

6. Schaad et al. *Eur Infect Dis.* 2012;6(2):111-5

7. Schaad, U.B. et al. *Arch Ped Inf Dis.* 2016;4(1): 1-11

8. Whelan F. et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(4):513-52

9. Sethi S. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1209-1215.

10. Manolova, V. et al. *J Clin Cell Immunol.* 2017;8:2

11. Lu, Y. et al. *Pharmacology.* 2015;95:139-144

OM-85 modula la risposta immunitaria per trovare naturalmente il suo equilibrio



OM-85 è un lisato batterico derivato da 21 batteri inattivati al calore separati da ceppi di cinque generi diversi 12

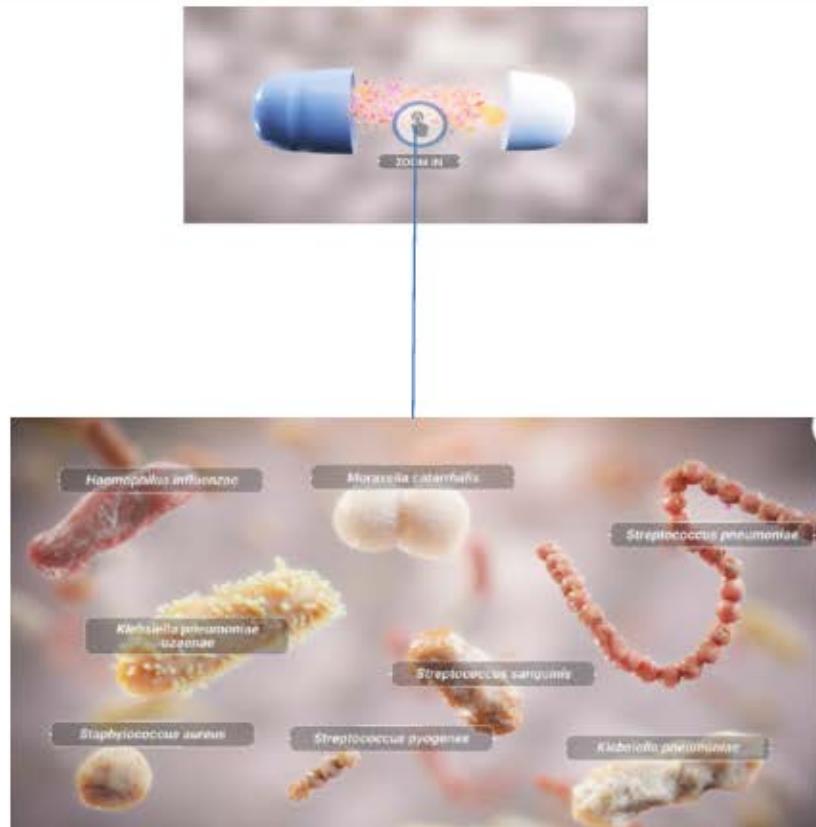
È prodotto dalla lisi alcalina che denatura le endotossine batteriche contenuto nei ceppi batterici 13

L'evidenza che l'esposizione precoce ai microbi può avere effetti protettivi ("Ipotesi igienica") ha suggerito che i lisati batterici potrebbero prevenire l'insorgenza di respiro sibilante e asma attraverso immunomodulazione aspecifica delle difese naturali del corpo. 12,14

È stato anche ipotizzato che i lisati batterici orali possano persino favorire una riorganizzazione non solo dell'intestino ma anche del microbiota polmonare, quindi favorire l'omeostasi immunitaria attraverso l'asse intestino-polmone 15

OM-85 induce immunomodulazione aspecifica che aumenta le difese contro le infezioni e downregola l'infiammazione delle vie aeree e iperattività attivata da allergeni / agenti patogeni respiratori 5

Questo doppio meccanismo mantiene l'omeostasi immunitaria fornendo una strategia complementare per la gestione delle RTI ricorrenti e complicate nelle persone vulnerabili 10





OM-85: come funziona

OM-85

- Promuove il rilascio delle seguenti citochine, associate alla risposta innata e acquisita:
 - IFN- α , interferone di tipo I, che crea uno **stato antivirale basale**.²
 - IFN- β , interferone di tipo I, che mantiene uno **stato protettivo**, contro le malattie delle vie aeree di origine virale.³
 - IFN- γ , interferone di tipo II, che **combatte le infezioni virali**.⁴
- Sopprime l'espressione dei recettori (ICAM-1) per il rinovirus a livello delle cellule dell'epitelialio bronchiale, riducendo il numero di cellule epiteliali polmonari infettate dal **rinovirus *in vitro***.⁴
- Causa un reclutamento più rapido dei neutrofili in risposta all'infezione virale, **riducendo la carica virale e il rischio di superinfezione batterica**.⁵
- Stimola la produzione di **immunoglobuline policlonali contro le infezioni (IgA e IgG)** nel siero e nelle vie aeree sia nei topi sia nei bambini.
- È stata dimostrata una riduzione delle RTI virali (rino faringiti) in diversi studi clinici.⁷⁻⁹

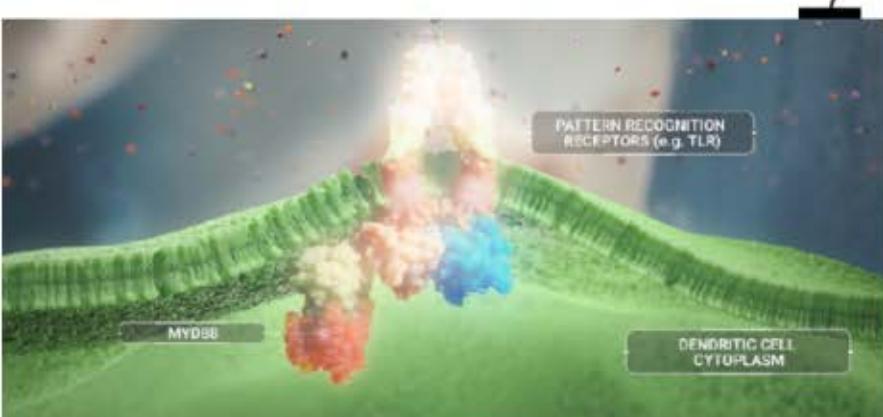
Abbreviazioni: RTI, infezioni del tratto respiratorio. Riferimenti: 1. Esposito et al. *COACI*. 2018; 2. Parola et al. *PLoS One*. 2013; 3. Dang et al. *Scientific Reports*. 2017; 4. Roth et al. *PLoS One*. 2017; 5. Pasquali et al. *Front Med*. 2014; 6. Liao & Zhang. *Chin J Contemp Pediatr* 2014; 7. Razi et al. *JACI*. 2010; 8. Esposito et al. *IJERPH*. 2019; 9 Esposito et al. *J Trans Med*. 2019; 10. Lokshina et al. *Curr Pediatr* 2011.

OM-85: come funziona

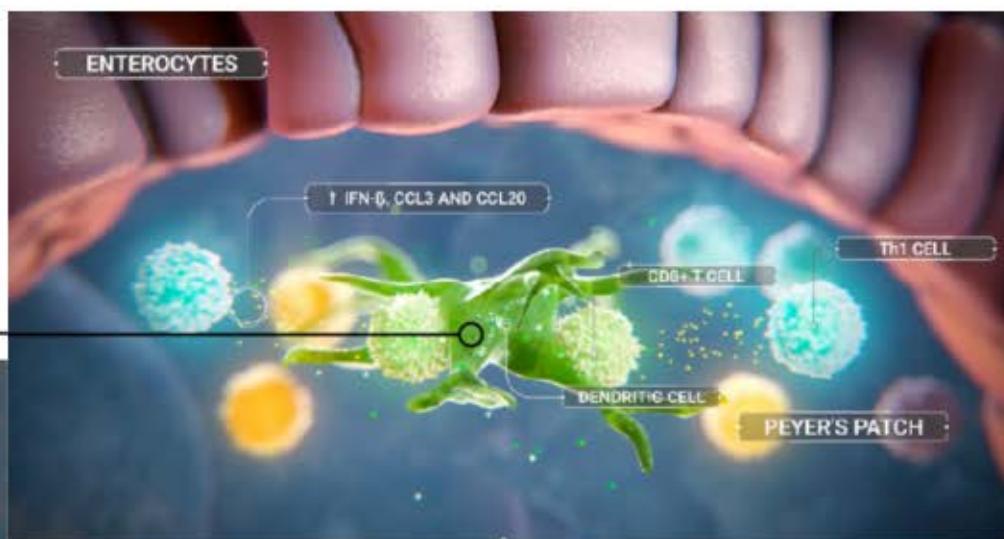


OM-85 viene assunto per via orale e, dopo essere sopravvissuto al passaggio attraverso lo stomaco, raggiunge gli avamposti del sistema immunitario all'interno della mucosa intestinale strutture note come patch di Peyer.^{10,15}

I costituenti dell'OM-85 si legano ai recettori di riconoscimento del pattern (ad es. Toll-like, NOD recettori) sulle cellule dendritiche che riconoscono virali e batteriche agenti patogeni, inducendo queste cellule sentinella a

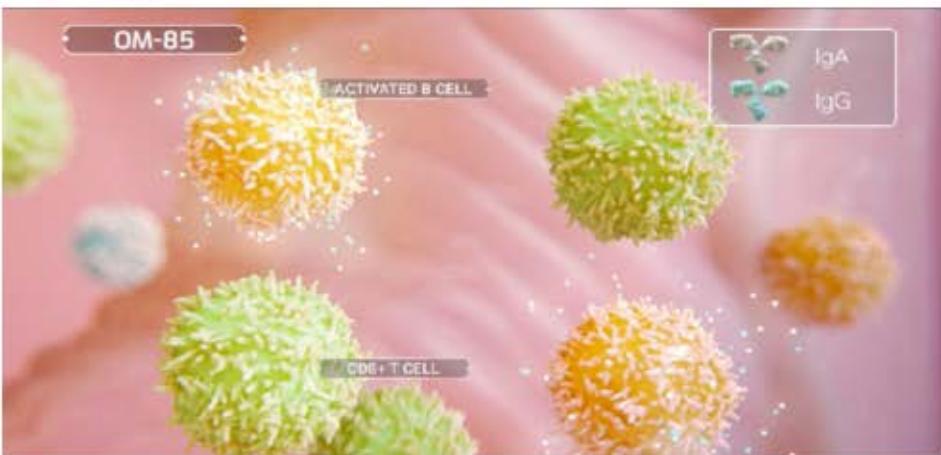


1. Yatim K et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1274-1281
10. Manolova, V. et al. *J Clin Cell Immunol*. 2017;8:
12. Pasquali, C. et al. *Frontiers in Med* 2014;1:1-9
15. Rossi GA et al. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:17.
16. Parola, C. et al. *PLoS One*. 2013;8(12):1-11
17. Navarro S, et al. *Mucosal Immunol* 2011;4:53 -65.
18. Shah. T et al. Chapter 8. *Proteomics*. Elsevier. 2011.



Una specifica via di trasduzione del segnale viene attivata all'interno delle cellule dendritiche, promuovendo la produzione di citochine e chemochine anti-infettive, con conseguente prontezza immunitaria che significa uno stato antivirale innescato.^{16,17}

OM-85: come funziona



Le cellule T CD8+ citotossiche e le cellule B attivate migrano in numero maggiore alla mucosa polmonare, con conseguente aumento dell'attività di uccisione dei patogeni e del rilascio di anticorpi policoniali antivirali e antibatterici come IgA e IgG.^{14,19}

È stato dimostrato che l'OM-85 regola la risposta immunitaria Th2.

Nei modelli di atopia, l'OM-85 riduce i livelli delle citochine proinflammatorie chiave come IL-5, IL-13 e IL-1 β così come i livelli di eosinofili.^{5,17}

L'OM-85 può favorire la migrazione dei linfociti alla mucosa polmonare e attenuando le risposte proinflammatorie



5. Esposito S. et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198 - 209.

14. Rossi, GA. et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44: 112

17. Navarro S, et al. *Mucosal Immunol*. 2011;4:53 - 65.

19. Huber, M. et al. *Eur J Med Res*. 2005;10 : 209-217

OM-85 promuove uno stato anti-infettivo con una ampia protezione sia dai Virus * che dai batteri



L'OM-85 ha il potenziale per proteggere da agenti patogeni come l'influenza virale

5. Esposito S. et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198 -209.
 12. Pasquali, C. et al. *Frontiers in Med* 2014; 1: 1-9.
 14. Rossi, GA. et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44: 112.
 20. Fu, R et al. *PLoS One*. 2014; 9: e92912.
 21. Pan L. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(10):1086 -1092.
 22. Emmeirich B et al. *Lung*. 1990;168 Suppl:726 -731.
 23. Lusuardi M et al. *Chest*. 1993;103(6):1783 -1791.

È stato dimostrato che il processo indotto dall'OM-85 conferisce protezione contro l'infezione virale dell'influenza nei topi, così come per la successiva superinfezione batterica, che è una delle principali cause di morbilità umana e mortalità grazie al rilascio di anticorpi polyclonali.^{12,14}

Questi effetti derivano anche dall'attivazione delle cellule dendritiche che promuove le cellule T regolatorie e la polarizzazione delle cellule T helper a un fenotipo Th1 anti-infettivo e anti-atopico.^{5,14}

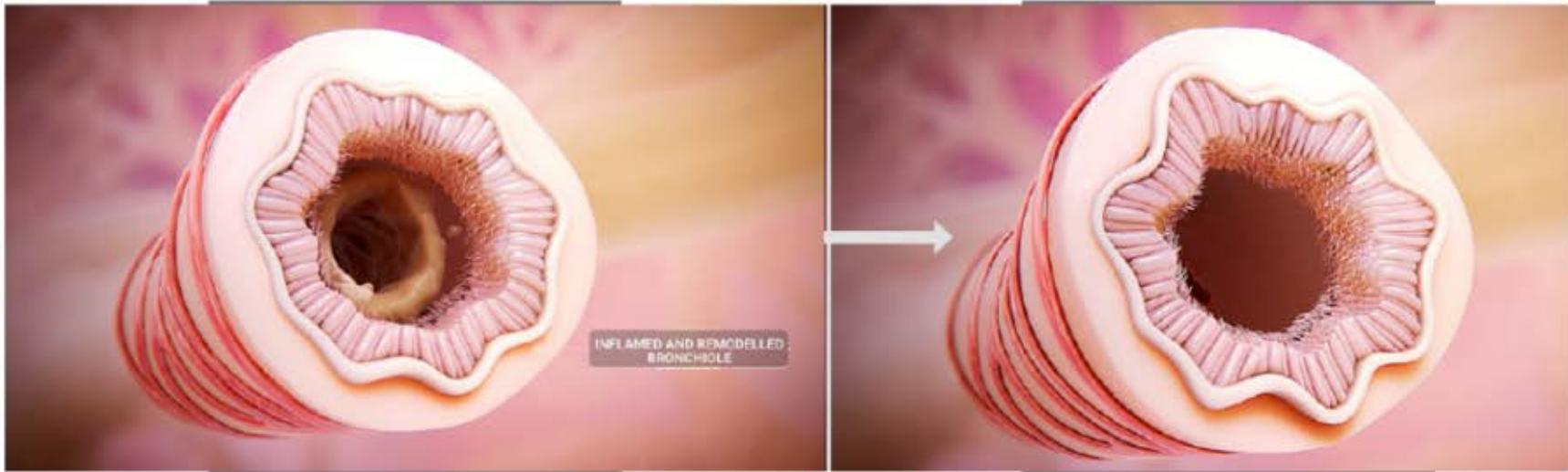
Attraverso questi cambiamenti OM-85 può aiutare la maturazione immunitaria in bambini e potenzialmente aiutare a ridurre le risposte atopiche correlate a respiro sibilante e asma 20

Può anche aiutare a prevenire infezioni e conseguente stato infiammatorio nelle esacerbazioni in adulti fragili con malattie polmonari croniche.^{21,22,23}

* H1N1, HRV e RSV5,12
Ulteriori esperimenti sono desiderabili per confermare un potenziale antivirale più ampio



OM-85 promuove uno stato anti-infettivo con una ampia protezione sia dai Virus * che dai batteri



*H1N1, HRV e RSV12

Sono desiderabili ulteriori esperimenti per confermare un potenziale antivirale più ampio

OM-85 aiuta ad alleviare l' infiammazione ed il rimodellamento delle vie aeree

Con OM85 il doppio meccanismo dell'immunostimolazione e dell'immunoregolazione si traduce in un'ampia protezione contro RTI virali e batteriche. È ben tollerato anche in persone altrimenti sane che presentano RTI ricorrenti come nei pazienti con atopia, asma o altre malattie croniche delle vie aeree. 5,10 Ciò è stato dimostrato in diversi studi clinici. 21,24,25

5. Esposito S. et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):198 -209.
10. Manoleva, V. et al. *J Clin Cell Immunol.* 2017;8: 2.
12. Pasquali, C. et al. *Frontiers in Med* 2014; 1: 1-9.
21. Pan L. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(10):1086 -1092.
24. Yin J et al. *Int Immunopharmacol.* 2018;54:198 -209.
25. Jartti T et al. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):61 -74.



Efficacia e sicurezza clinica di OM 85

Fornisce un beneficio terapeutico aggiuntivo nei bambini immunizzati contro l'influenza⁽²⁾

In uno studio condotto su 68 **bambini affetti da infezioni respiratorie ricorrenti vaccinati** con un vaccino influenzale inattivato nei pazienti che ricevevano sia il vaccino che Bronchomunal (OM-85) erano significativamente ridotti*

- la morbilità respiratoria
- l'uso di antibiotici



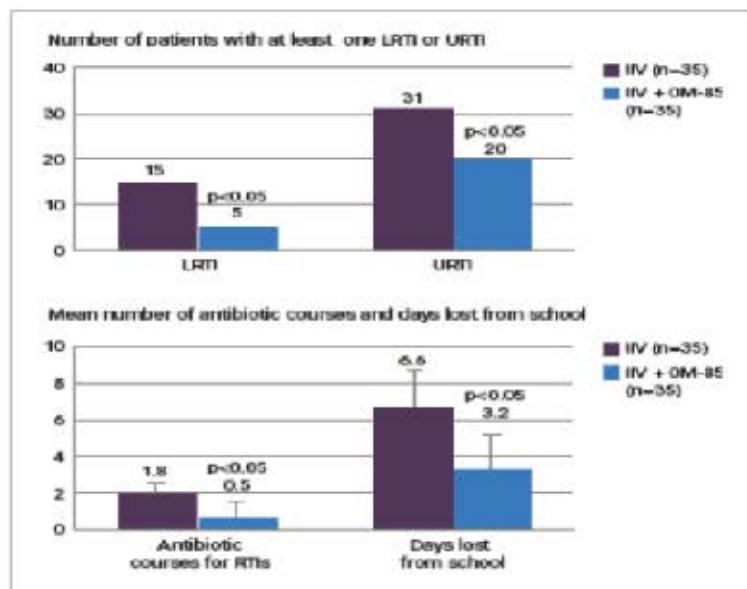
suggerendo un **beneficio terapeutico aggiuntivo** quando si combinano le due misure preventive complementari⁽²⁾

2. Rossi GA et al. European Respiratory & Pulmonary Diseases. 2019;5(1):17-23
3. Esposito S et al. Vaccine 2014; 32: 2546-52

*Rispetto ai pazienti che ricevevano solo il vaccino⁽²⁾

BAMBINI IMMUNIZZATI CONTRO L'INFLUENZA RICEVONO ULTERIORE PROTEZIONE CON OM 85

Figure 2: Effect of OM-85 on respiratory tract infections and antibiotic use in paediatric patients with or without inactivated influenza vaccine²⁰



IV – inactivated influenza vaccine; LRTI – Lower RTI; RTI – respiratory tract infection;
URTI – upper RTI.

Studio prospettico, randomizzato, in singolo cieco, su bambini affetti da RTI ricorrenti. In totale, 68 bambini di età compresa tra 36 e 59 mesi sono stati vaccinati con un vaccino influenzale inattivato con (n = 33) o senza (n = 35) OM-85 concomitante (somministrato utilizzando un regime di dosaggio standard 3 x 10

Rispetto alla somministrazione del solo vaccino, la morbilità respiratoria e l'uso di antibiotici erano significativamente ridotti nei pazienti che ricevevano sia il vaccino che l'OM-85 rispetto ai pazienti che ricevevano solo il vaccino, suggerendo un ulteriore beneficio terapeutico quando si combinano le due misure preventive complementari



EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA DI OM 85

Controversie: potenziale interferenza con i vaccini

Ci sono due preoccupazioni principali che sono state sollevate riguardo ai lisati batterici e alle vaccinazioni: che i lisati batterici, come OM-85, potrebbero contribuire a una riduzione dei tassi di copertura vaccinale, poiché contengono antigeni batterici come *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e potrebbe quindi essere erroneamente considerato un sostituto dei vaccini contro questi patogeni; e che la somministrazione di lisati batterici insieme ai vaccini può influenzare l'immunogenicità e / o la tollerabilità del vaccino stesso

OM 85 PROTEGGE DALLE IRR E POTREBBE ESSERE D'AIUTO PER RIDURRE LE SOVRAINFEZIONI ANCHE NEL CONTESTO COVID

Larenas-Linnemann et al. World Allergy Organization Journal (2020) 13:100476
<https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100476>



WORLD ALLERGY
ORGANIZATION
JOURNAL

Open Access

Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions

Désirée Larenas-Linnemann^{a,*}, Noel Rodríguez-Pérez^b, Alfredo Arias-Cruz^b,
Maria Virginia Blandón-Vijil^b, Blanca E. Del Rio-Navarro^c, Alan Estrada-Cardona^a, José E. Gereda^f,
Jorge A. Luna-Pech^d, Elyz Maureen Navarrete-Rodríguez^e, Ernesto Onuma-Takane^b,
César Fireth Pozo-Beltrán^f and María Isabel Rojo-Gutiérrez^f

ABSTRACT

Introduction: In light of the current COVID-19 pandemic, during which the world is confronted with a new, highly contagious virus that suppresses innate immunity as one of its initial virulence mechanisms, thus escaping from first-line human defense mechanisms, enhancing innate immunity

**Alla luce dell'attuale pandemia di COVID-19,
durante la quale il mondo si confronta con un virus nuovo, altamente contagioso
che sopprime l'immunità innata come uno dei suoi iniziali meccanismi di virulenza,
sfuggendo così ai meccanismi di difesa di prima linea dell'uomo,**

MIGLIORARE L'IMMUNITÀ INNATA sembra una buona STRATEGIA PREVENTIVA⁽⁸⁾

At the end, a summary table demonstrates the best trials supporting (or not) clinical evidence.

Conclusion: Several interventions have some degree of evidence for enhancing the innate immune response and thus conveying possible benefit, but specific trials in COVID-19 should be conducted to support solid recommendations.

Keywords: COVID-19, Immune response, Innate, Exercise, Mindfulness, Sleep, Bacterial vaccine, Trained immunity, Bacillus calmette-guérin, MMR, NK-Cell

*Medica Sur Clinical Foundation and Hospital, Mexico City, Mexico.
Corresponding auth. at: Medica Sur, Fundación clínica y hospital, Paseo de la Reforma 150, Tlalpan, Ciudad de México, México, 14050, Mexico. E-mail: mariafireth@prodigy.net.mx or claricealeguy@gmail.com

Received 26 June 2020; Received in revised form 24 September 2020;
Accepted 30 September 2020
1339-4551/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of
World Allergy Organization. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100476>

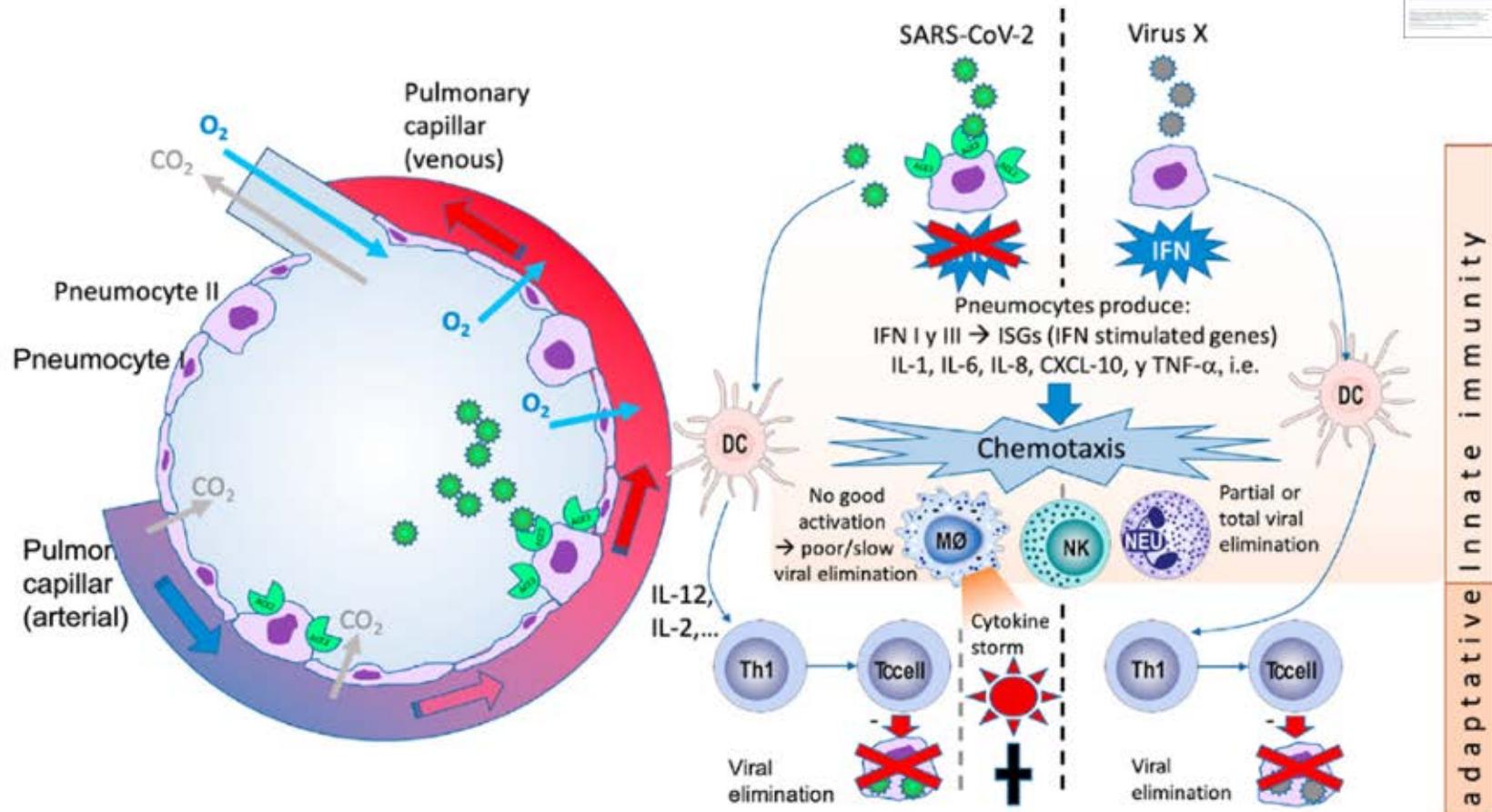


Fig. 1 SARS-CoV-2 infects type 2 pneumocytes by entering the cells via the ACE2 receptor on their surfaces. Unlike the normal anti-viral response with increased IFN type I and III and with it the activation of genes stimulated by IFN in adjacent cells and thereby increasing its anti-viral defense, the coronavirus has mechanisms that lower this anti-viral innate defense mechanism by interfering with IFN production and its effects. In addition, chemotactic molecules are released in a viral infection that attract macrophages (MØ), natural killer (NK) cells, and neutrophils. This reaction is not fully achieved during early infection with coronavirus, so the initial innate immune response appears incomplete and slow. After this first innate response, adaptive immunity is triggered via activation of dendritic cells (DC) that stimulate specific Th1 lymphocytes, which in turn activate cytotoxic T cells (Tccell) to eliminate infected cells, in the more advanced stages of the infection, along with plasma cell development and the production of antiviral IgM and IgG antibodies (not shown). However, in some patients with COVID-19 at this stage a dysregulated activation of macrophages (ie, by IL6) is seen, causing the feared cytokine storm.

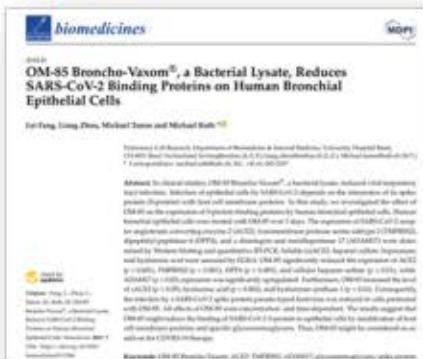


L'infezione delle cellule epiteliali da SARS-CoV-2 dipende dall'interazione della sua proteina spike con proteine di membrana della cellula ospite¹

Le cellule epiteliali della cavità orale, del dotto nasale e delle vie aeree superiori sono i bersagli primari per SARS-CoV-2, attraverso l'interazione della proteina spike virale con l'enzima di conversione dell'angiotensina umana 2 (ACE2) e con altre proteine e glicosaminoglicani dell'ospite¹

ACE2 è costitutivamente espresso sulla membrana cellulare delle cellule epiteliali delle vie respiratorie e aiuta il SARS-CoV-2 a legarsi e a infettare¹

ACE2 è la proteina chiave che consente a SARS-CoV-2 di infettare le cellule umane¹



L'OM-85 ha il potenziale per ridurre le infezioni da SARS-CoV-2 modificando le proteine leganti dell'ospite

L'espressione delle proteine dell'ospite umano che interagiscono con SARS-CoV-2 (ACE2, TMPRSS2, DPP4 e ADAM17) è stata analizzata in

- **due linee cellulari immortalizzate di epitelio bronchiale umano***
- **quattro linee cellulari primarie di epitelio bronchiale umano isolate da pazienti senza malattie polmonari infiammatorie croniche**

Le cellule sono state trattate con diverse diluizioni di OM-85 (0, 1:10, 1:20, 1:50 e 1:100) in terreno di coltura cellulare

*BEAS-2B e Nuli

ACE2: enzima di conversione dell'angiotensina umana 2; ADAM17: disintegrina A e metalloproteinasi 17; DPP4: dipeptil peptidasi 4; proteasi transmembrana serina sottotipo 2



OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells

Lei Yang, Liang Zhou, Michael Tamm and Michael Reth

Pharmaco Cell Biology, Department of Biochemistry and Molecular Medicine, University Hospital Regensburg, 93042 Regensburg, Germany; www.rethlab.de; Michael.Reth@klinik.uni-regensburg.de

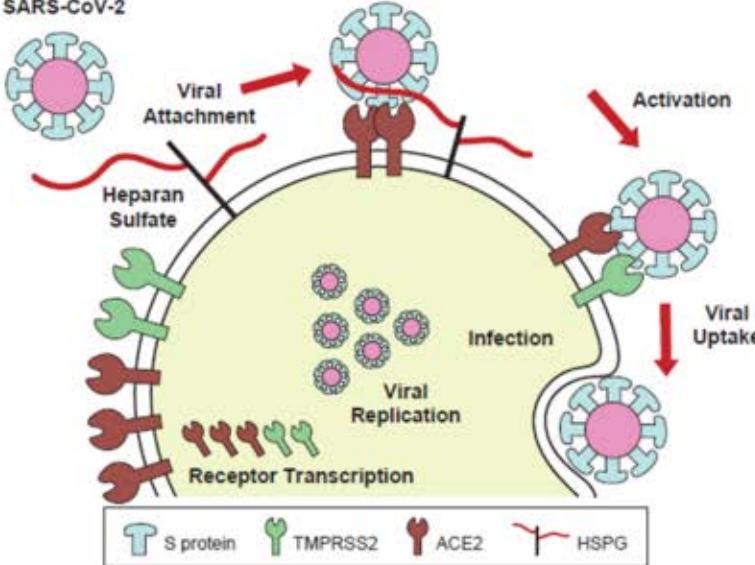
* Correspondence: Michael.Reth@klinik.uni-regensburg.de; Tel.: +49-941-944-2202

Received: 10 March 2020; Accepted: 12 April 2020; Published: 17 April 2020

Abstract: In this study, OM-85 Broncho-Vaxom® – a bacterial lysate – reduced total sialoglycans, heparan sulfate, and core proteins on the membrane of human oral epithelial cells. In this process, S-protein with core proteins decreased prominently. In this study, we investigated the effect of OM-85 on the expression of S-protein binding proteins by human bronchial epithelial cells. Protein expression analysis revealed that OM-85 significantly reduced the expression of S-protein binding proteins, including membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP), membrane-type 2 matrix metalloproteinase (MT2-MMP), dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) and α-Dystroglycan and microfibrillar protein 17 (AMM17). These data, supported by Western blotting and quantitative RT-PCR, indicate that OM-85 significantly decreased the expression and synthesis of S-protein binding proteins. MT1-MMP ($p < 0.001$), MT2-MMP ($p < 0.001$), DPP4 ($p < 0.001$), α-Dystroglycan ($p < 0.001$), while AMM17 ($p = 0.03$) represents no significant upregulation. Furthermore, OM-85 increased the level of HSPG and decreased the expression of ACE2, and the expression of S-protein was ~ 0.5 -fold. Consequently, the reduction of S-protein binding proteins might facilitate the infection of SARS-CoV-2. Consequently, the reduction of S-protein binding proteins might facilitate the infection of SARS-CoV-2. Our results suggest that OM-85 might reduce the binding of SARS-CoV-2 protein to epithelial cells by modification of host cell membrane proteins and specific glycosaminoglycans. Thus, OM-85 might be considered as an additive for COVID-19 therapy.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; S-protein; ACE2; TMPRSS2; HSPG; glycosaminoglycans; spike protein

SARS-CoV-2



ACE2: enzima di conversione dell'angiotensina umana 2; TMPRSS2: proteasi transmembrana serina sottotipo 2

L'infezione delle cellule epiteliali da SARS-CoV-2 dipende dall'interazione della sua proteina spike (proteina S) con proteine di membrana dell'ospite

- Le cellule epiteliali della cavità orale, del dotto nasale e delle vie aeree superiori sono i bersagli primari per SARS-CoV-2, attraverso l'interazione della proteina spike virale con l'enzima di conversione dell'angiotensina umana 2 (ACE2) e con altre proteine e glicosaminoglicani dell'ospite (Lukassen S et al EMBO J. 2020; 39: e105114)

- ACE2 è costitutivamente espresso sulla membrana cellulare delle cellule epiteliali delle vie respiratorie e aiuta il SARS-CoV-2 a legarsi e a infettare

OM-85 In vitro regola le proteine che interagiscono con SARS-CoV-2¹

**ACE2
TMPRSS2
DPP4**



Il trattamento giornaliero con OM-85 riduce l'espressione di mACE2 e di altre proteine della membrana cellulare che svolgono un ruolo nell'attaccamento di SARS-CoV-2 e nell'infezione delle cellule epiteliali umane

ADAM17



La ridotta espressione di mACE2 è mediata dall'aumento dell'espressione di ADAM17, enzima responsabile del clivaggio di ACE2 dalla membrana cellulare

ACE2: enzima di conversione dell'angiotensina umana 2; **ADAM17:** disintegrina A e metalloproteinasi 17; **DPP4:** dipeptil peptidasi 4; **TMPRSS2:** proteasi transmembrana serina sottotipo 2

OM-85 In vitro riduce l'HS (eparan solfato) aumentando l'espressione dell'eparanasi, ma aumenta la secrezione di acido ialuronico



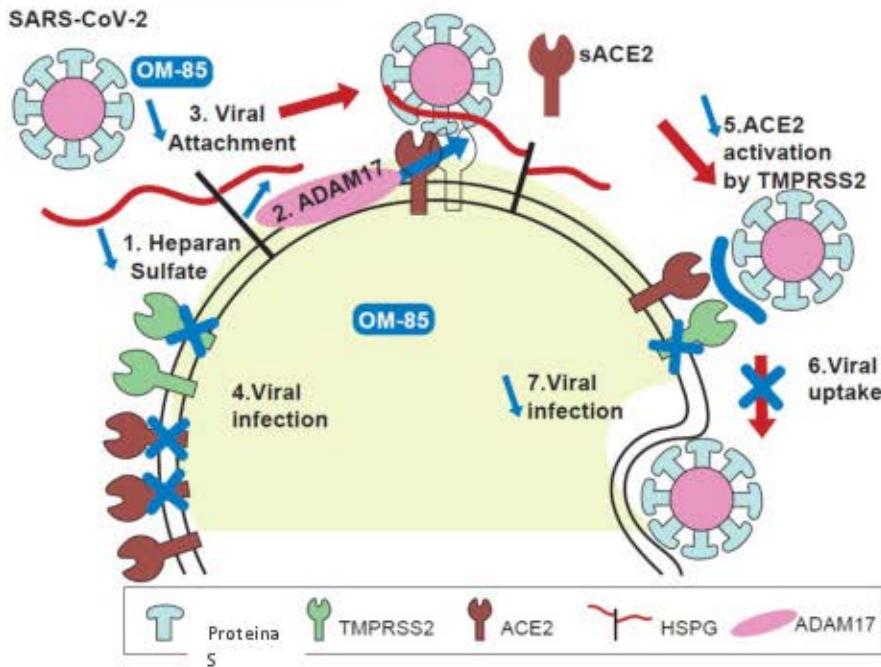
OM-85 riduce l'espressione dell'eparan solfato, un altro componente necessario per l'infezione da SARS-CoV-2

OM-85 aumenta la sintesi di acido ialuronico, che può proteggere contro l'infezione da SARS-CoV-2¹

La sovraregolazione di Has-1 suggerisce che OM-85 supporta la sintesi de novo di HA a catena lunga, che è stato descritto ridurre le infezioni virali

HA: acido ialuronico; Has-1: ialuronan sintasi di tipo 1; HS: eparan solfato

OM-85 in vitro riduce le proteine che legano SARS-CoV-2 sulle cellule epiteliali bronchiali umane¹



I risultati di questo studio *in vitro* suggeriscono che l'OM-85 potrebbe ridurre il legame della proteina spike di SARS-CoV-2 alle cellule epiteliali modificando le proteine di membrana e glicosaminoglicani specifici dell'ospite

sACE2: enzima di conversione dell'angiotensina umana 2 solubile

Fang L et al. Biomedicines 2021; 9(11): 1544

Il Training Del Sistema Immunitario Innato con Estratti Batterici Aumenta Il Reclutamento Dei Macrofagi Polmonari Per Proteggere dall'infezione da Betacoronavirus¹

Journal of
Innate Immunity

Research Article

J Innate Immun
DOI: 10.1159/000519699

Received: July 13, 2021
Accepted: September 3, 2021
Published online: November 12, 2021

Innate Immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection

Manuel Salzmann^{a,b} Patrick Haider^a Christoph Kaun^a Mira Brekalo^a
Boris Hartmann^c Theresia Lengheimer^d Rebecca Pichler^d Thomas Filip^d
Sophia Derdak^e Bruno Podesser^{b,d} Christian Hengstenberg^a Walter S. Speidl^a
Johann Wojta^{a,e} Roberto Plasenzotti^d Philipp J. Hohensinner^{b,d}

^aDepartment of Internal Medicine II/Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^bLudwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research, Vienna, Austria; ^cInstitute of Veterinary Disease Control, AGES, Mödling, Vienna, Austria; ^dCenter for Biomedical Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^eMedical University of Vienna, Core Facilities, Vienna, Austria

1. Salzmann M et al. J Innate Immun 2021; Nov 12;1-13. doi: 10.1159/000519699. Online ahead of print.

Come agisce il training del sistema immunitario con estratti batterici orali durante un'infezione virale?

Journal of
Immunology

Research Article

Received July 13, 2021
Accepted September 1, 2021

Published November 1, 2021
DOI: 10.1111/joim.14099

Innate Immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection

Manuel Salzmann^{a,b} · Patrick Hader^a · Christoph Kauri^a · Mira Brekalo^a
Boris Hartmann^a · Theresia Langheinrich^a · Rebecca Pichler^a · Thomas Filip^a
Sophia Denk^a · Bruno Podesen^{a,c} · Christian Hengleinberg^a · Walter S. Spindl^a
Johann Wojak^a · Roberto Platzerzotti^b · Philipp J. Hohensteiner^a

^aDepartment of Internal Medicine V/Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^bGatsby Biopharmaceuticals Research, Vienna, Austria; ^cInstitute of Veterinary Disease Control, AGRIS, Mödling, Vienna, Austria; ^dKarimov Institute for Biological Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^eMedical University of Vienna, Wien, Austria

Per determinare gli effetti del training del sistema immunitario è stato utilizzato un modello di coronavirus murino (MCoV)*¹

Topi sono stati pretrattati con OM-85 per 10 giorni consecutivi prima dell'infezione virale e analizzati 2, 4 e 10 giorni dopo infezione intranasale da MCoV

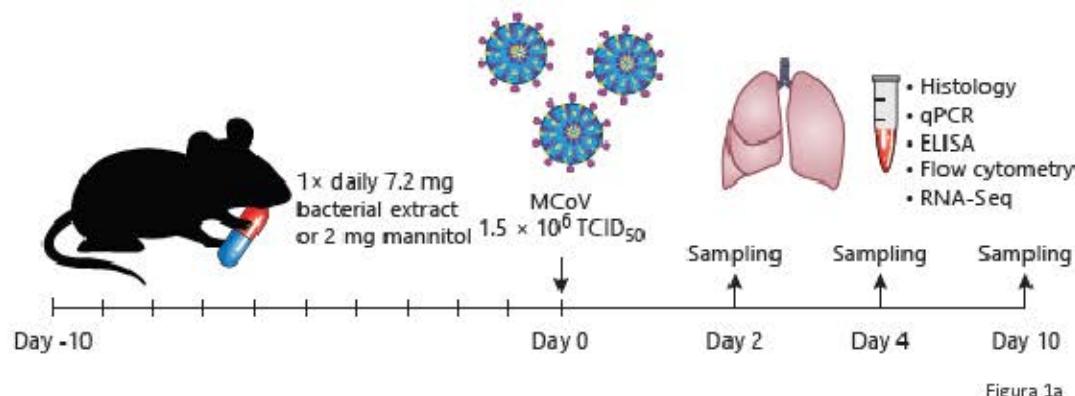


Figura 1a

*Virus MCoV MHV-A59.

È stato utilizzato un modello murino MCoV che ha analogie con COVID-19 umano¹

È in grado di potenziare la funzione dei macrofagi polmonari¹

Journal of
Innate Immunity

Research Article

J Innate Immun
DOI: 10.1159/000519699

Received: May 12, 2021
Accepted: June 1, 2021
Published online: December 12, 2021

Innate Immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection

Manuel Salzmann^{1,2} · Patrick Haider¹ · Christoph Kauri¹ · Mira Brekalo¹ · Boris Hartmann¹ · Theresia Lenghammer¹ · Rebecca Pichler¹ · Thomas Filzi¹ · Sophia Dendek^{1,2} · Bruno Podesser^{1,2} · Christian Hengsterberg¹ · Walter S. Speidl¹ · Johann Weger^{1,2} · Roberta Flasenrau¹ · Philipp J. Hohenwarter^{1,2}

¹Department of Internal Medicine II/Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²Ludwig Boltzmann Institute for Cardiovascular Research, Vienna, Austria; ³Institute of Veterinary Disease Control, AGES, Vienna, Austria; ⁴Institute for Biomedical Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁵Medical University of Vienna, Care Facilities, Vienna, Austria

Un ruolo centrale nella difesa dell'ospite contro l'infezione virale è svolto dagli interferoni (IFN) e dai loro bersagli di attivazione a valle, poiché gli IFN hanno effetti antivirali, antiproliferativi e immunomodulatori¹

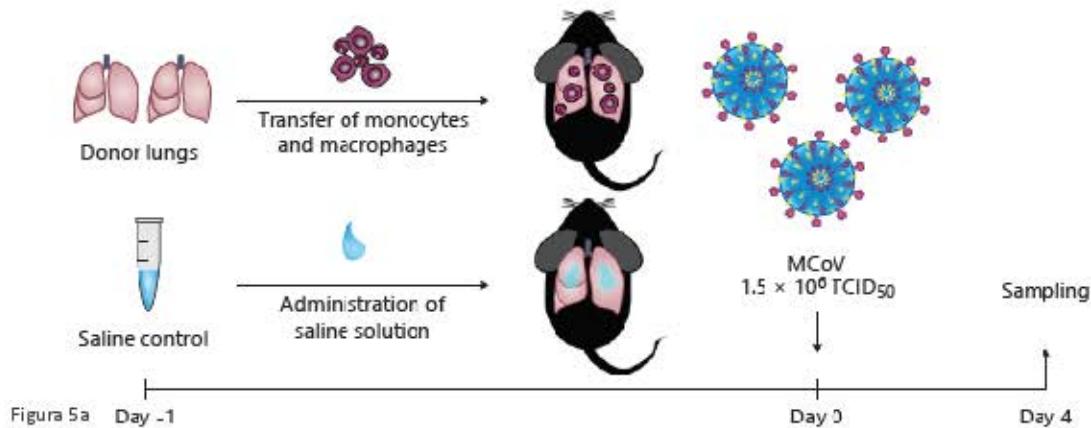
Dopo trattamento con OM-85, i macrofagi interstiziali si accumulano nel tessuto polmonare determinando una risposta più rapida del signalling dell'INF di tipo I in seguito a infezione da MCoV, che si traduce nella protezione del tessuto polmonare¹

Il trattamento orale dei topi OM-85 porta a modulazione del sistema immunitario del polmone¹

1. Salzmann M et al. J Innate Immun 2021; Nov 12;1-13. doi: 10.1159/000519699. Online ahead of print.

Trasferimento di cellule adottive e infezione

Per testare se un aumento dell'accumulo dei macrofagi polmonari sia già sufficiente a ridurre l'infezione da MCoV, monociti e macrofagi sono stati isolati dal tessuto polmonare di topi naive al virus e trasferiti in topi riceventi, poi infettati con MCoV¹



1. Salzmann M et al. J Innate Immun 2021; Nov 12;1-13. doi: 10.1159/000519699. Online ahead of print.

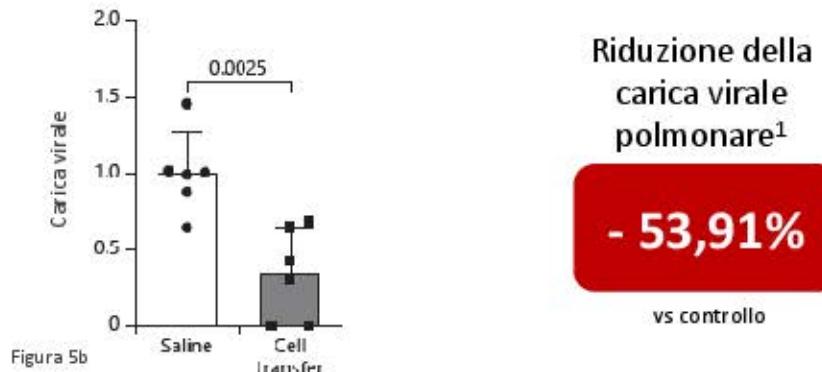
Innate Immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection

Manuel Salzmann^{1,2}, Patrick Haiden^{1*}, Christoph Kaun¹, Mira Brekalo¹, Boris Hartmann¹, Theresia Lengheimer¹, Rebecca Pichler¹, Thomas Filzi¹, Sophia Dera^{1,2}, Bruno Podlesny^{1,2}, Christian Hengster-berg¹, Walter S. Speid¹, Johann Wetz^{1,2}, Roberto Palenzona¹, Philipp J. Hohenimann^{1,2}

¹Department of Internal Medicine II/Cardsiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²Vienna Institute of Technology, Vienna, Austria; ³Center for Biomedical Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁴Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Il trasferimento adottivo di macrofagi protegge il tessuto polmonare dall'infezione virale¹

I topi che hanno ricevuto un trasferimento di cellule macrofagiche hanno mostrato una riduzione del 53,91% della carica virale polmonare rispetto a quelli trattati con soluzione fisiologica¹



Il pretrattamento con OM-85 migliora la risposta iniziale nei confronti dell'infezione virale e porta a una più rapida eliminazione dell'MCoV probabilmente attraverso l'induzione dell'IFN di tipo I¹

1. Salzmann M et al. J Innate Immun 2021; Nov 12;1-13. doi: 10.1159/000519699. Online ahead of print.

Innate Immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection

Manuel Salzmann^{a,b} · Patrick Haider^a · Christoph Kaun^a · Mira Brekalo^a · Boris Hartmann^c · Theresa Lengheimer^c · Rebecca Pichler^c · Thomas Filip^c · Sophia Dendek^c · Bruno Podeszka^{c,d} · Christian Hengstenberg^c · Walter S. Spindl^c · Johann Weigl^{a,c} · Roberto Plasenzotti^c · Philipp J. Hohenstein^{a,c,f}

^aDepartment of Internal Medicine I Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^bKinderklinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-University Research, Vienna, Austria; ^cInstitute of Veterinary Disease Control, M25, Mödling, Vienna, Austria; ^dCenter for Biostatistical Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^eMedical University of Vienna, Care Facilities, Vienna, Austria

Innate immune Training with Bacterial Extracts Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect from Betacoronavirus Infection

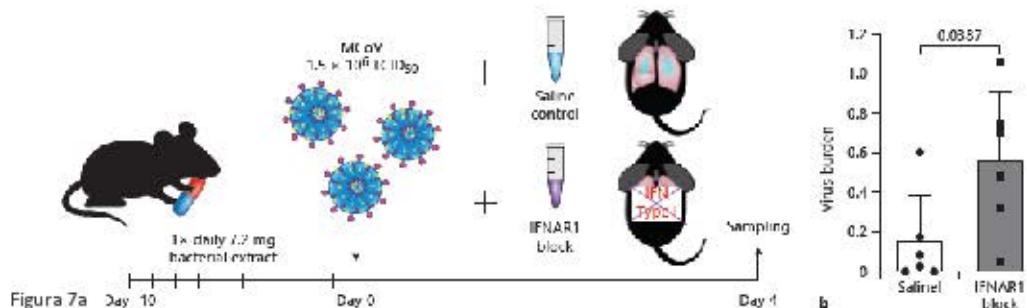
Manuel Salzmann^{1,2} · Patrick Haidl¹ · Christoph Kaun¹ · Mira Brekalo¹ · Boris Hartmann¹ · Theresia Lengheimer² · Rebecca Fischer¹ · Thomas Filzi¹ · Sophia Dendek¹ · Bruno Podesse^{1,2} · Christian Hengstenberg¹ · Walter S. Speidl¹ · Johann Wojta^{1,2} · Roberto Plasenzotti³ · Philipp J. Höhensinner^{1,2}

¹Department of Internal Medicine III/Clinical Immunology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²Center for Virology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ³Institute for Biomedical Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁴Medical University of Vienna, Core Facilities, Vienna, Austria

L'effetto benefico viene soppresso inibendo il signalling iniziale dell'IFN di tipo I

Per verificare il ruolo cruciale di una risposta amplificata e più rapida all'IFN di tipo I, causata dall'aumento del numero di macrofagi nel tessuto polmonare, è stato applicato un anticorpo che blocca IFNAR1, il recettore per l'IFN α e IFN β ¹

L'anticorpo è stato applicato insieme al virus in un'unica dose in animali pretrattati con BRONCHO MUNAL (OM-85)¹



La carica virale è aumentata significativamente negli animali che hanno ricevuto il trattamento con l'anticorpo¹

1. Salzmann M et al. J Innate Immun 2021; Nov 12;1-13. doi: 10.1159/000519699. Online ahead of print.

Innate Immune Training with Bacterial Extracts
Enhances Lung Macrophage Recruitment to Protect
from Betacoronavirus Infection

Manuel Salzmann^{1,2} Patrick Haider¹ Christoph Kaun¹ Mira Berkalo²
Boris Hartmann¹ Theresia Langheimer² Rebecca Pichler⁴ Thomas Filip¹
Sophia Derdak¹ Bruno Podesser^{1,2} Christian Hengstenberg¹ Walter S. Speidl²
Johann Wojta^{1,2} Roberto Palenzona² Philipp J. Höhensinner^{1,2}

¹Department of Internal Medicine II/Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²Sophia Biobank – Center for Cardiovascular Research, Vienna, Austria; ³Institute of Veterinary Disease Control, AELB, Mödling, Vienna, Austria; ⁴Center for Biomedical Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁵Medical University of Vienna, Wien, Austria

Il training del sistema immunitario con OM-85 è vantaggioso durante un'infezione virale grazie al potenziamento dei macrofagi polmonari¹



Un sistema immunitario innato potenziato è in grado di accelerare l'eliminazione
del virus e ridurre il danno polmonare¹

1. Salzmann M et al. J Innate Immun 2021; Nov 12;1-13. doi: 10.1159/000519699.
Online ahead of print.

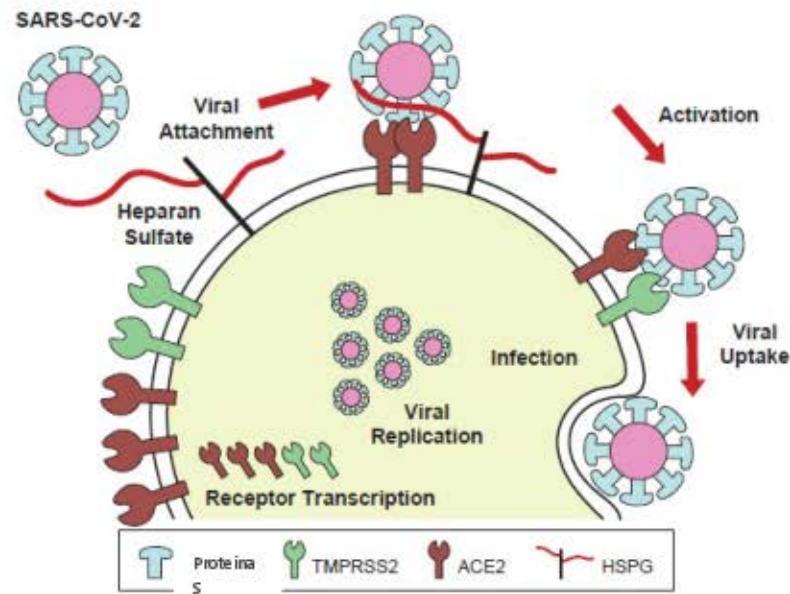


SARS-CoV-2 infetta le cellule attraverso le interazioni della sua proteina spike (proteina S) con ACE2 e TMPRSS2 sulle cellule ospiti¹

ACE2 sulle cellule ospiti
funge da recettore
principale per il legame
della proteina S del
SARS-CoV-2¹

TMPRSS2 scinde la
proteina S, permettendo
quindi la fusione delle
membrane virale e
cellulare¹

Questi eventi promuovono un ingresso del virus efficiente
e un'infezione produttiva delle cellule bersaglio¹



ACE2: enzima di conversione dell'angiotensina umana 2; ADAM17: disintegrina A e metalloproteinasi 17; DPP4: dipeptil peptidasi 4; TMPRSS2: proteasi transmembrana serina sottotipo 2

OM 85 n vivo inibisce la trascrizione di ACE2 e TMPRSS2 nel polmone di topo¹

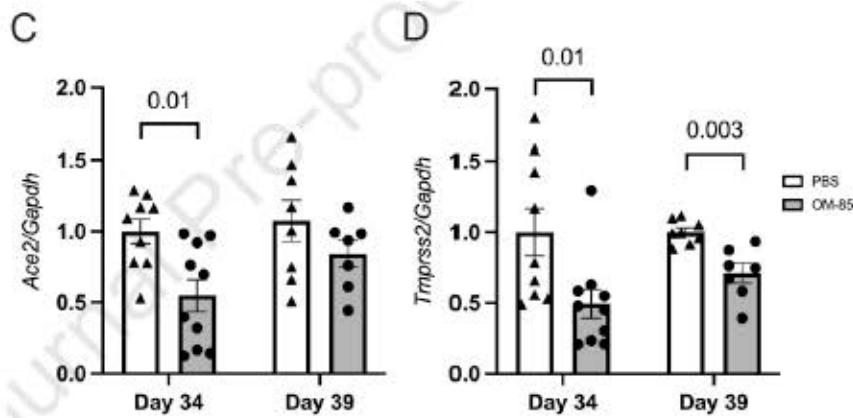


Figura 1 C-D

OM-85 vs topi trattati con PBS

- inibizione significativa di ACE2 al giorno 34 ($p=0,01$)
- inibizione significativa di TMPRSS al giorno 34 e 39 (2 e 7 giorni dopo l'ultimo trattamento*)¹

Topi Balb/c sono stati trattati con OM-85 per via intranasale (1 mg/trattamento per 14 trattamenti).

*L'ultimo trattamento con OM-85 è stato somministrato al giorno 32.

PBS: tampone fosfato salino

OM 85 *In vitro* inibisce la trascrizione di ACE2 e TMPRSS2 in cellule di primati non umani e in cellule epiteliali umane*

OM-85 inibisce l'espressione di ACE2 e TMPRSS2 in cellule Vero E6 e Calu-3^{#1}

Una stimolazione di 48 ore con OM-85 riduce significativamente anche i livelli di mRNA di ACE2 e TMPRSS2 in cellule intestinali umane Caco-2 ($p=0,01$ e $p=0,003$, rispettivamente)¹

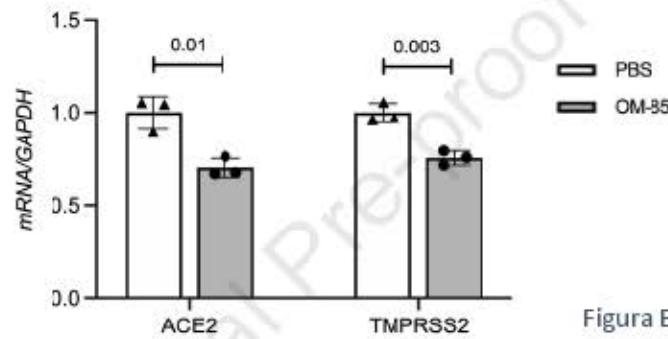


Figura E2

*Cellule epiteliali renali VERO E6 da scimmia verde africana e linee cellulari epiteliali umane polmonari (Calu-3) e intestinali (Caco-2) trattate con OM-85 (0,48 mg/ml) o con PBS

^{#1}Con una downregulation più rapida nel primo caso rispetto al secondo¹

OM 85 In vitro inibisce la trascrizione di ACE2 e TMPRSS2 in cellule epiteliali bronchiali umane*¹

Inibizione forte e significativa di ACE2 a 48 e 72 ore ($p=0,01$ e $p=0,005$, rispettivamente)¹

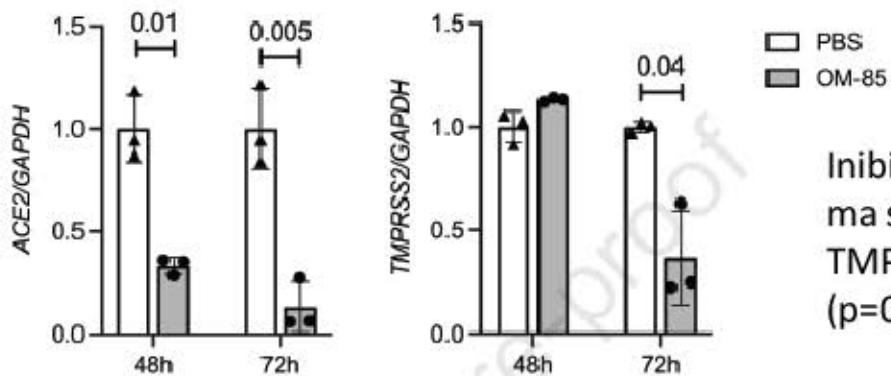
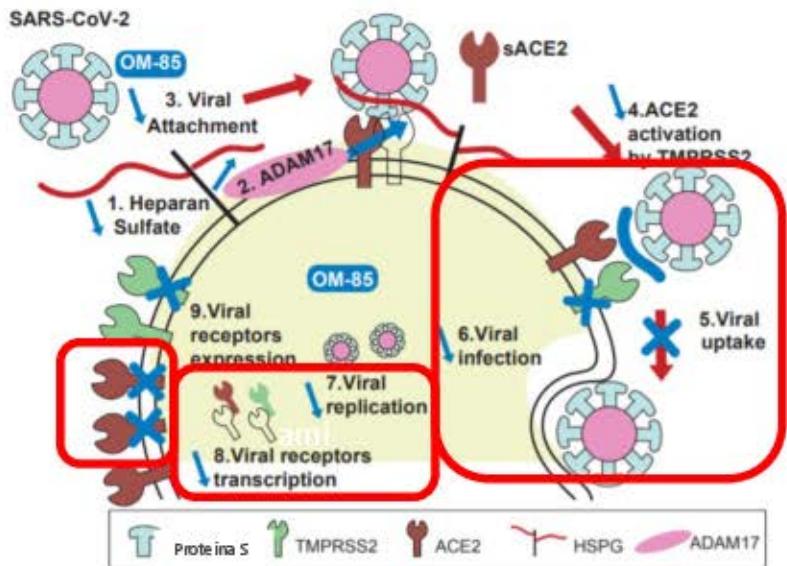


Figura 3

*Cellule isolate da donatore sano. I livelli di mRNA di ACE2 e TMPRSS2 sono stati misurati mediante RT-qPCR (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction) dopo incubazione di 48 o 72 ore con PBS o con OM-85 (1,92 mg/ml)

Om 85 In vitro inibisce molteplici step nell'infezione della cellula epiteliale da parte di SARS-CoV-2¹



OM-85 ha soppresso

- l'espressione del recettore per SARS-CoV-2 (ACE2 e TMPRSS2)
- il legame di SARS-CoV-2 alla cellula mediato dalla proteina S1
- l'ingresso di SARS-CoV-2 mediato dalla proteina S

ACE2: enzima di conversione dell'angiotensina umana 2; ADAM17: disintegrina A e metalloproteinasi 17; DPP4: dipeptil peptidasi 4; TMPRSS2: proteasi transmembrana serina sottotipo 2

Key messages

....oggi possiamo dimostrare che OM 85

1. riduce la trascrizione e sottoregola l'espressione dei recettori SARS-CoV-2
2. limita il legame ai recettori e la replicazione virale cellulare
3. Previene le infezioni virali in un modello murino
4. Inibisce l'infezione da SARS COVID-2 delle cellule epiteliali sottoregolando l'espressione del recettore SARS COVID-2