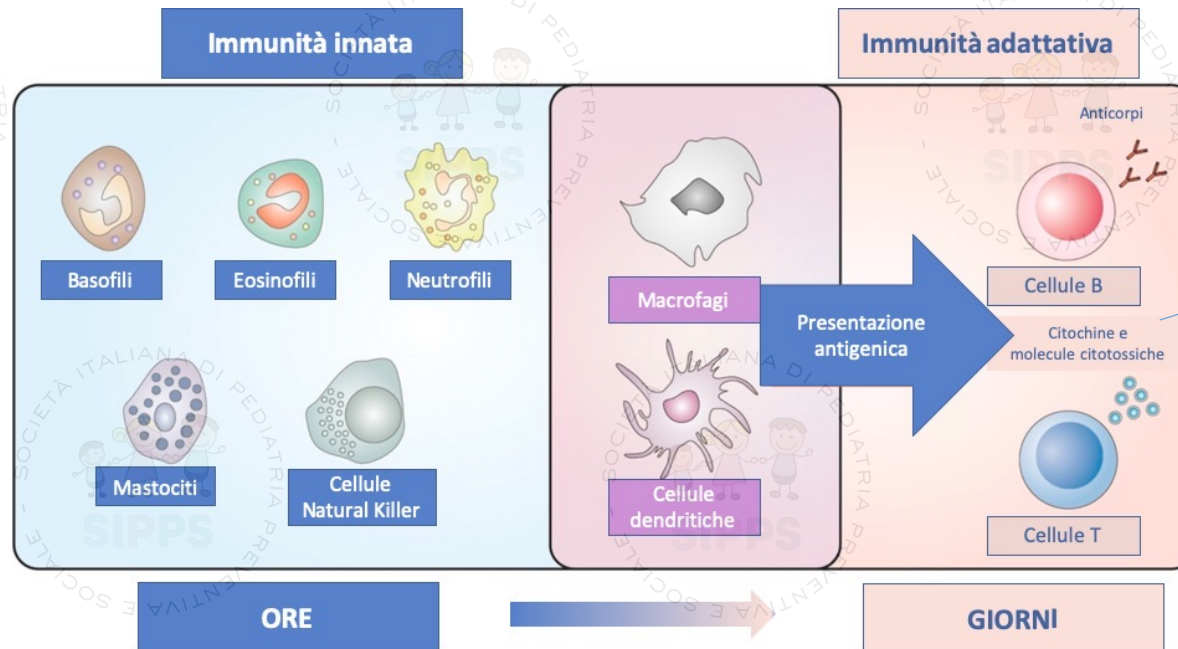


*Dalla fisiopatologia alla immunomodulazione con OM 85
nelle infezioni respiratorie virali: la linea di confine*

G. Palmiero

Sistema Immunitario e memoria immunologica

L'opinione generale secondo cui solo l'immunità adattativa può costruire la memoria immunologica è stata recentemente messa in discussione.



La memoria immunologica «classica», svolta dai linfociti T e B, assicura che gli effetti negativi di molti agenti patogeni vengano avvertiti dal paziente solo una volta.

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf1098>

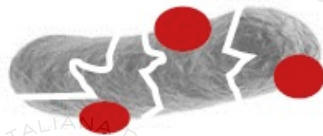
PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns

- Increase IFN- β , β -defensin...
- Decrease viral load in respiratory tract



INNATE IMMUNE CELLS:
macrofagi, monociti e
cellule natural killer

PAMPs

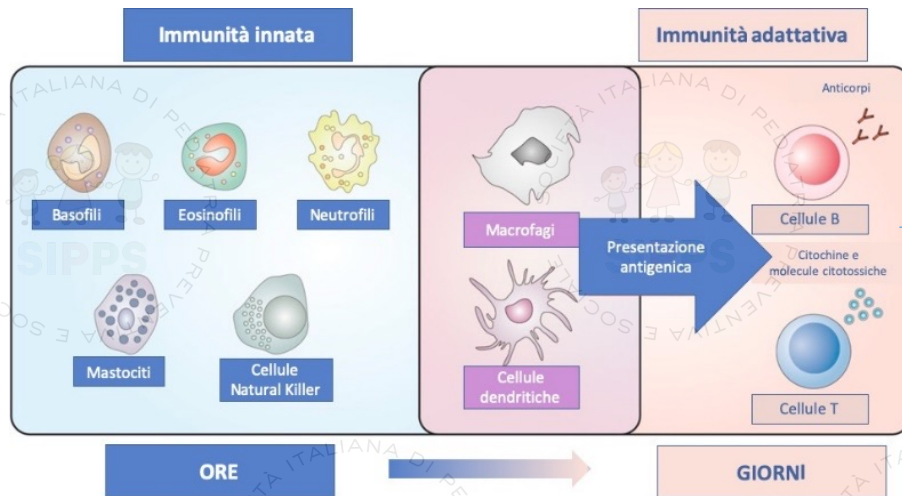


INNATE IMMUNE CELLS:
macrofagi, monociti e
cellule natural killer

- Induce TH1
- Stabilizes TH2 (preventing ILC2 eosinophils...)
- Improves lung function

Sistema Immunitario e memoria immunologica

L'opinione generale secondo cui solo l'immunità adattativa può costruire la memoria immunologica è stata recentemente messa in discussione.



La memoria immunologica «classica», svolta dai linfociti T e B, assicura che gli effetti negativi di molti agenti patogeni vengano avvertiti solo una volta.

Le cellule del sistema immunitario innato, che mancano della specificità dell'antigene, della clonalità e della longevità dei linfociti T e B, hanno anche una certa capacità di ricordare.

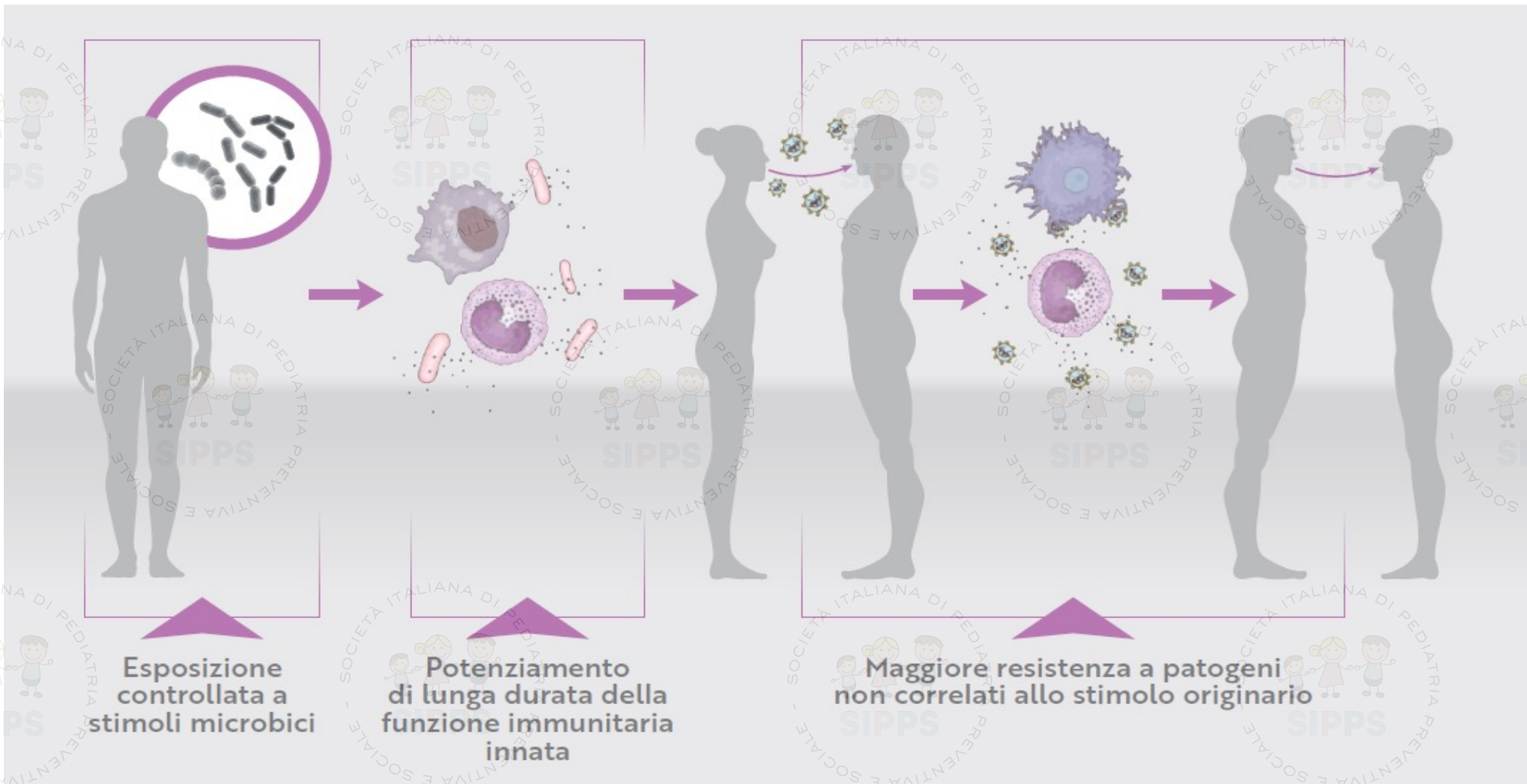
Viene definita " Immune Training ", questa proprietà consente a macrofagi, monociti e cellule natural killer di mostrare una maggiore reattività quando incontrano nuovamente agenti patogeni

Questo fenomeno viene spesso tradotto in **ALLENAMENTO IMMUNITARIO (Immune Training)** "immunità allenata" o "memoria immunitaria innata".

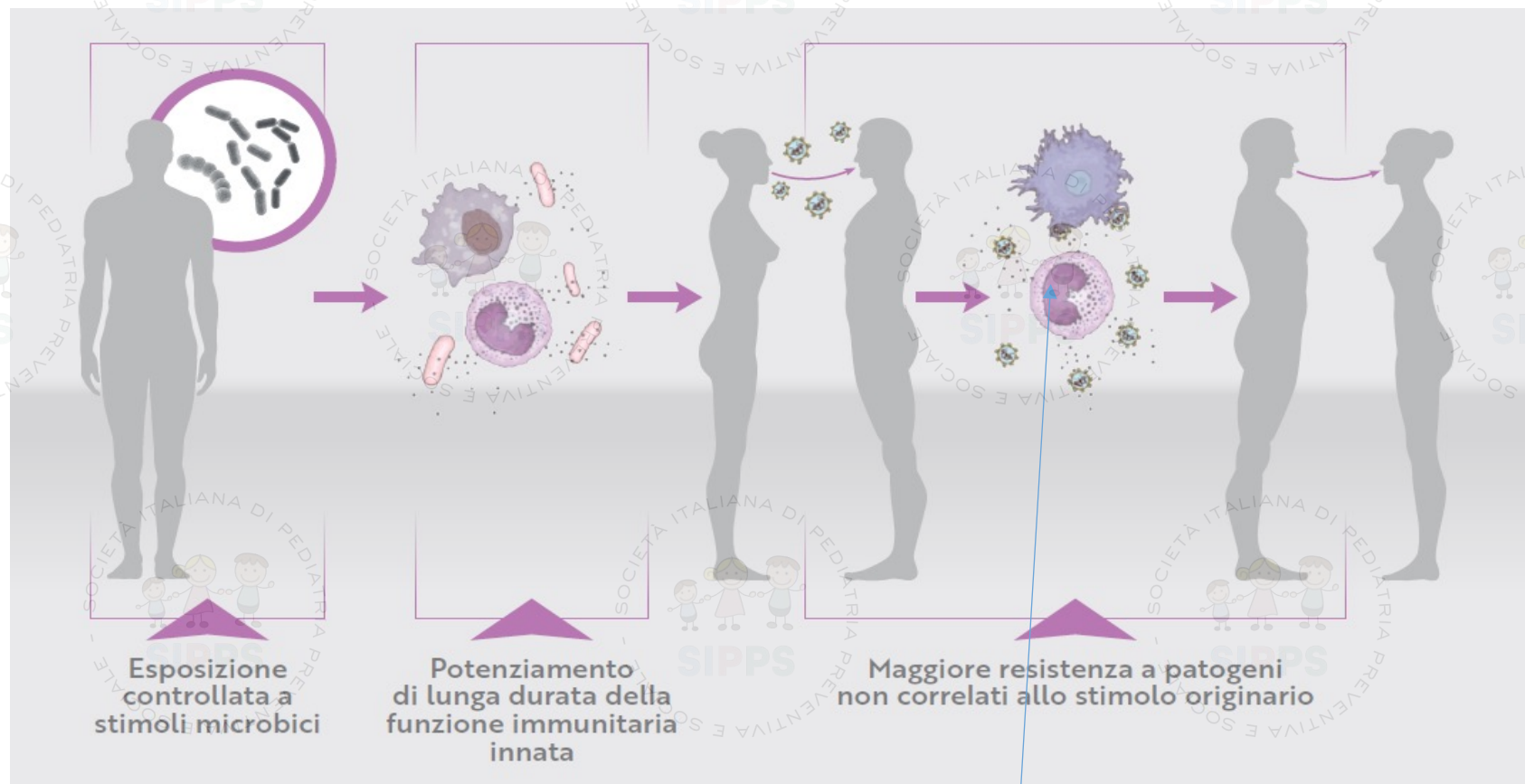
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf1098>

L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO (Immune Training)

L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO è uno stato prolungato di "resistenza acquisita mediata dalle cellule" a molteplici agenti patogeni secondari che possono svilupparsi dopo un'infezione primaria o l'esposizione a stimoli inerti di origine batterica



L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO (Immune Training)



L'allenamento immunitario consiste in una riprogrammazione epigenetica, definita in generale come cambiamenti sostenuti nell'espressione genica e nella fisiologia cellulare **che non implicano cambiamenti genetici permanenti come mutazioni e ricombinazione, che sono essenziali per l'immunità adattativa.**

Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM-85

To the Editor: Severe lower respiratory illnesses (sLRIs) during infancy, those associated with fever ($>38.5^{\circ}\text{C}$), wheeze, or both, are a likelyhood of subsequent asthma in at-risk subjects.^{1,2} Time to first sLRI after birth appears to be significantly related to children with persistent wheeze, suggesting that early wheeze might be a period of particularly high vulnerability to the "maturing" effects of these infections. Significant interest in primary prevention of asthma, and we have previously noted that this might be achievable through protection of sLRIs during infancy.³ However, progress in testing this hypothesis has been limited by the availability of appropriate treatments approved for use in this age group. In this regard, immunomodulator OM-85 (Broncho-Vaxom; Vifor Pharma, Gallen, Switzerland) has been used in Europe to prevent upper respiratory tract infections (URIs) in children, reduce the frequency and severity of wheeze episodes in asthmatic children.⁴ OM-85 is a lyophilized extract derived from a mixture of bacterial respiratory pathogens containing Toll-like receptor-like ligands with a long history of safe use in children. However, it has not been tested previously in the context of sLRI prevention in at-risk infants.

Accordingly, we conducted a randomized clinical trial (ACTRN12612000518864) in which at-risk children with a parental history of asthma and allergic rhinitis were randomized to OM-85 (3.5 mg) or identical placebo for 10 days of April through August, 1 month before and during the first 2 winters of the child's life (see the Methods section in the article's Online Repository at www.jacionline.org for clinical details). An *a priori* decision was taken to complete all analyses for which data were available. All analyses were performed as intention-to-treat analyses. All children received at least 1 dose of study treatment and were included in safety analyses. Because no previous study had used OM-85 for primary prevention of sLRIs, we used the data published by Razi et al,⁵ showing a 30% to 40% reduction in wheeze (OM-85, 3.57 \pm 1.61; placebo, 5.75 \pm 2.71) in asthmatic children to determine sample size, which showed that 26 children per group would be required to produce 80% power to detect a 38% difference in sLRIs between the groups. We aimed to recruit 30 children per group. Those who were dropped out were not replaced, primarily because of limitations.

Fifty-nine children aged 5.8 \pm 1.9 months were recruited, randomized, 29 to OM-85 and 30 to placebo. There were no differences in demographic characteristics (see Table E1 in the article's Online Repository at www.jacionline.org). Of each group, 29 children were included in the primary analysis. Twenty-five children randomized to OM-85 had evaluable data at the end of the first winter, 24 had evaluable data at the end of the second winter, and 23 completed the study. More children in the placebo group were lost to follow-up. Evaluable

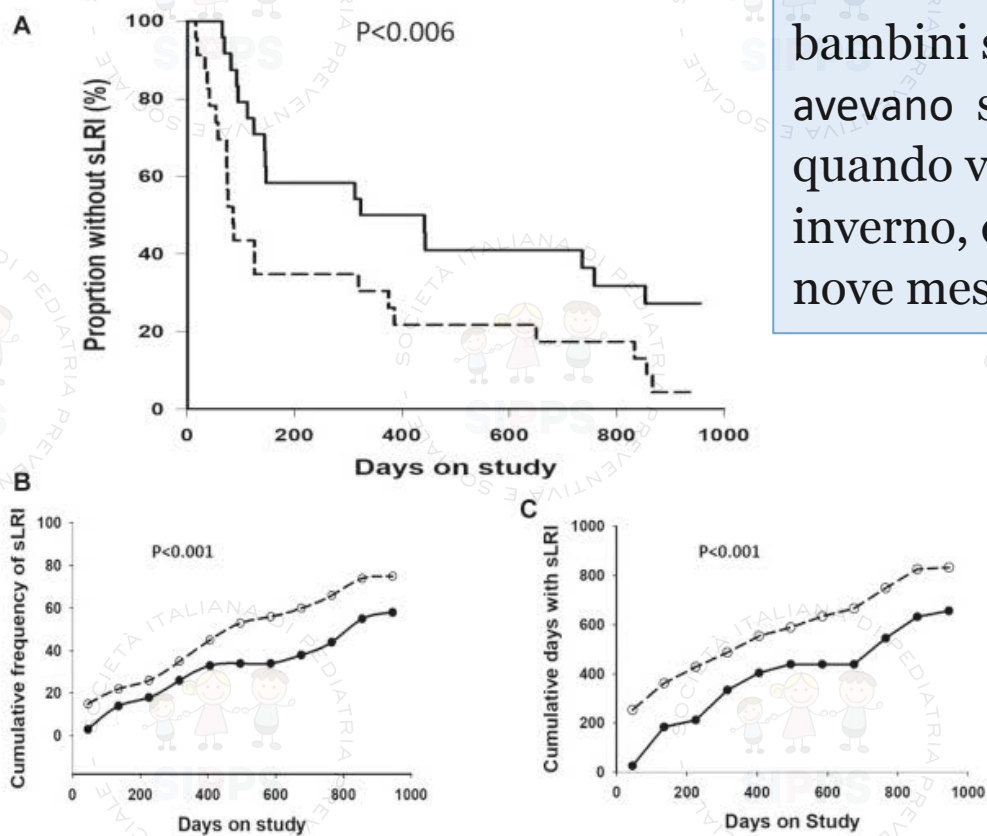


Fig 1 sLRI durante il periodo di studio. A, Tempo per il primo sLRI. B, Frequenza cumulativa degli sLRI. C, Numero cumulativo di giorni con sLRI.

Linea continua, gruppo OM-85; linea tratteggiata, gruppo di controllo.

Una precedente ricerca gli stessi autori avevano riscontrato che il trattamento con OM 85 proteggeva i bambini suscettibili da gravi infezioni polmonari. avevano scoperto che la protezione più forte si aveva quando veniva assunto OM85 nel loro primo inverno, quando i bambini avevano tra i cinque e i nove mesi.

Cinquantanove bambini di età compresa tra 5,8 \pm 1,9 mesi sono stati reclutati e randomizzati, 29 a OM-85 e 30 a placebo. Non ci sono state differenze nelle caratteristiche demografiche. Un bambino di ogni gruppo si è ritirato prima di assumere qualsiasi farmaco in studio. Venticinque bambini randomizzati a OM-85 avevano dati valutabili alla fine del primo inverno, 24 avevano dati valutabili alla fine del secondo inverno e 23 hanno completato lo studio. Più bambini nel gruppo placebo sono stati persi al follow-up. Alla fine del primo inverno erano disponibili dati valutabili per 27 bambini e per 22 bambini alla fine del secondo inverno e 18 bambini hanno terminato lo studio.

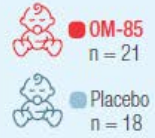
OM-85 sembrava essere più efficace nel prevenire gli sLRI nel primo inverno. Meno bambini nel gruppo OM-85 avevano un sLRI rispetto a quelli nel gruppo placebo (6/25 [24,0%] vs 14/27 [51,9%]; $P = 0,05$, test esatto di Fisher). Allo stesso modo, i bambini che hanno ricevuto OM-85 hanno avuto meno sLRI (7 infezioni; mediana, 0,0 [dal 25% al 75%, 0,0-0,75]) rispetto a quelli nel gruppo placebo (18 infezioni; mediana, 1,0 [dal 25% al 75%, 0,0-1,0]), ma questo non ha raggiunto la significatività statistica ($P = .052$). Per quei bambini che avevano sLRI, non c'era differenza di durata per quelli nei gruppi attivi e di controllo (10,3 giorni [25% al 75%, 8,3-25,8] vs 20,0 giorni [25% al 75%, 7,0-23,3 giorni], $P = .61$).

OM 85 una combinazione di molecole estratte dalle pareti dei batteri che comunemente causano infezioni respiratorie HA DIMOSTRATO DI INDURRE ALLENAMENTO IMMUNITARIO INNATO

Risultati di uno studio meccanicistico nel quale cellule mononucleate del sangue periferico di bambini trattati con OM-85 durante l'inverno sono state stimolate per 24 ore con sostanze mimanti l'infezione virale/batterica^{*(3)}

Protezione contro gravi infezioni delle basse vie respiratorie infantili da Immune Training: studi meccanicistici

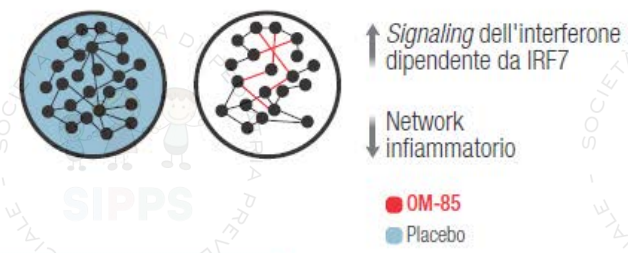
Stimolazione *in vitro* pre/post trattamento PBMC
 Profilazione immunitaria



OM-85 ha ridotto i livelli di citochina pro-infiammatorie[†] in risposta al lipopolisaccaride batterico⁽³⁾



OM-85 ha modulato i network genici stimolati durante la risposta immunitaria innata⁽³⁾



Questi effetti sono coerenti con l'aumento della capacità di rilevare e rimuovere i patogeni e di regolare intensità e durata della risposta infiammatoria⁽³⁾

Elaborazione grafica di dati da testo, Rif. 3.

*Acido polinico-policitidilico/lipopolisaccaride. †TNF p=0,03; IL-6 p=0,01; IL-10 p=0,03.

870 LETTERS TO THE EDITOR
 J ALLERGY CLIN IMMUNOL
 SEPTEMBER 2019

Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM-85

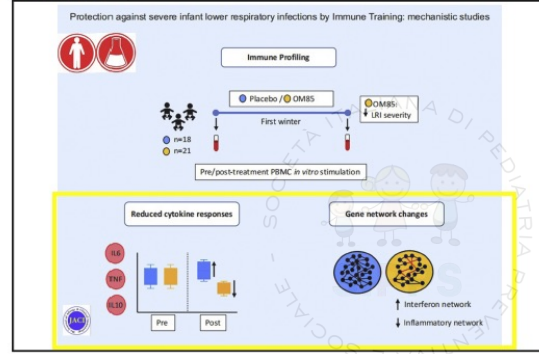
To the Editor: Severe lower respiratory illnesses (sLRI) during infancy (ie, those associated with fever (>38°C), wheeze, or both) increase the likelihood of subsequent asthma in at-risk subjects.^{1,2} Moreover, time to first sLRI after birth appears to be significantly reduced in children

who were available at the end of the first winter for 27 children and for 22 children at the end of the second winter, and 18 children finished the study. There was no significant difference in the frequency of sLRIs over the first 2 winters between the groups. Within the OM-85 group, 17 (70.8%) of 24 recorded sLRIs (median, 1.0 [25% to 75%, 0.0-2.0]) and 14 (63.6%) of 22 recorded 47 sLRIs (median, 1.0 [25% to 75%, 0.0-4.0]) in the placebo group ($P = .84$, Mann-Whitney test). The time to the first sLRI was significantly longer

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

Niamh M. Troy, BSc,¹ Deborah Strickland, PhD,¹ Michael Semaha, BSc,¹ Emma de Jong, PhD,¹ Anya C. Jones, PhD,¹ James Read, BSc,¹ Sally Galbraith, MSc,¹ Zahid Islam, PhD,¹ Parvinder Kaur, PhD,¹ Kyle T. Mincham, PhD,¹ Barbara J. Holt, BSc,¹ Peter D. Sly, PhD, DSc,¹ Anthony Bosco, PhD,² and Patrick G. Holt, DSc¹ 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.

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 OM85 reduced infant

From the Telethon Kids Institute and School of Agriculture and Food Science, University of Western Australia, Perth; the Child Health Research Centre, University of Queensland, Brisbane; the National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London; and the Asthma and Allergy Disease Research Centre, The University of Arizona, Tucson. The last 2 authors contributed equally to this article and both should be considered senior authors. This study was funded by the National Health and Medical Research Council of Australia. N.M.T. is supported by a Medical Research Scholarship from Asthma Australia. OM Pharma, Switzerland, provided OM85 and placebo but had no input into trial design, study conduct, or data analysis.

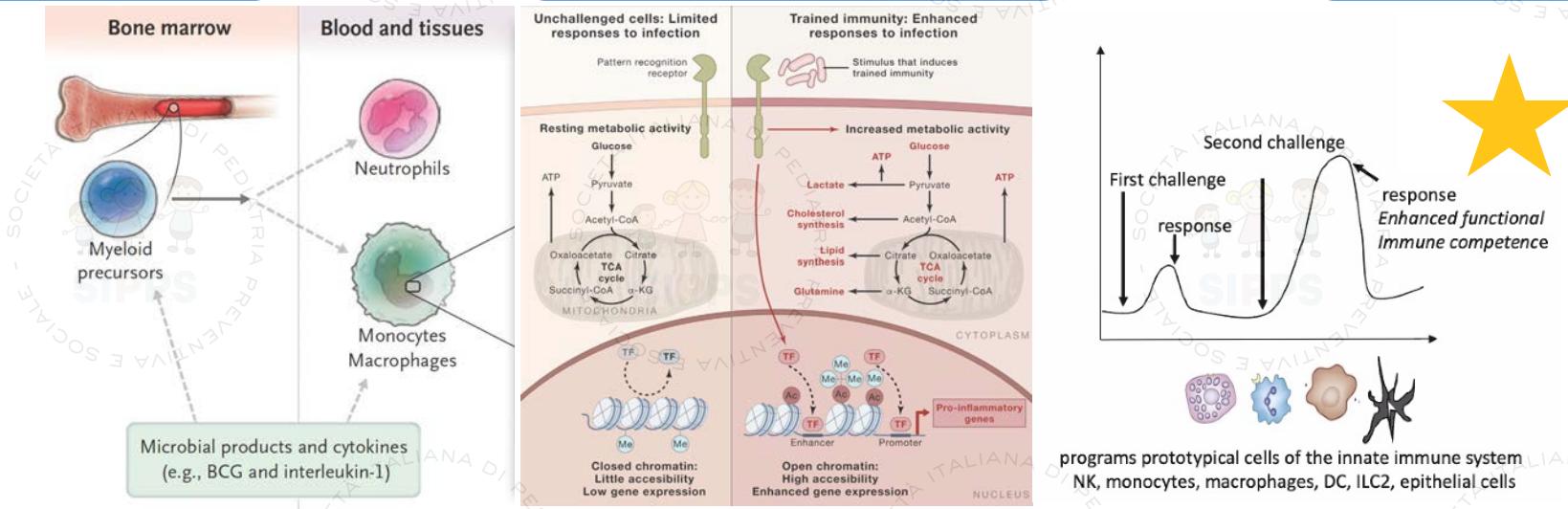
Utilizzando PMBC da neonati ad alto rischio di sviluppo dell'asma, il trattamento con OM85 ha principalmente modulato le reti geniche attivate durante le risposte immunitarie innate ai patogeni batterici che tipicamente accompagnano i patogeni virali durante gravi infezioni delle basse vie respiratorie

OM-85 and trained innate immunity

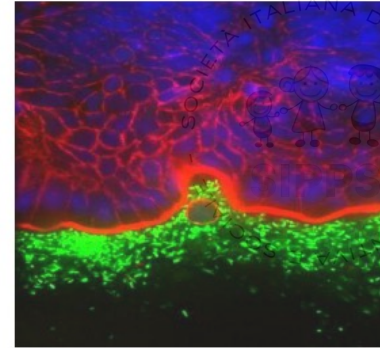
Innate immunity is known to have memory

Innate training immunity is a functional reprogramming of innate immune cells

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



Dust Extract

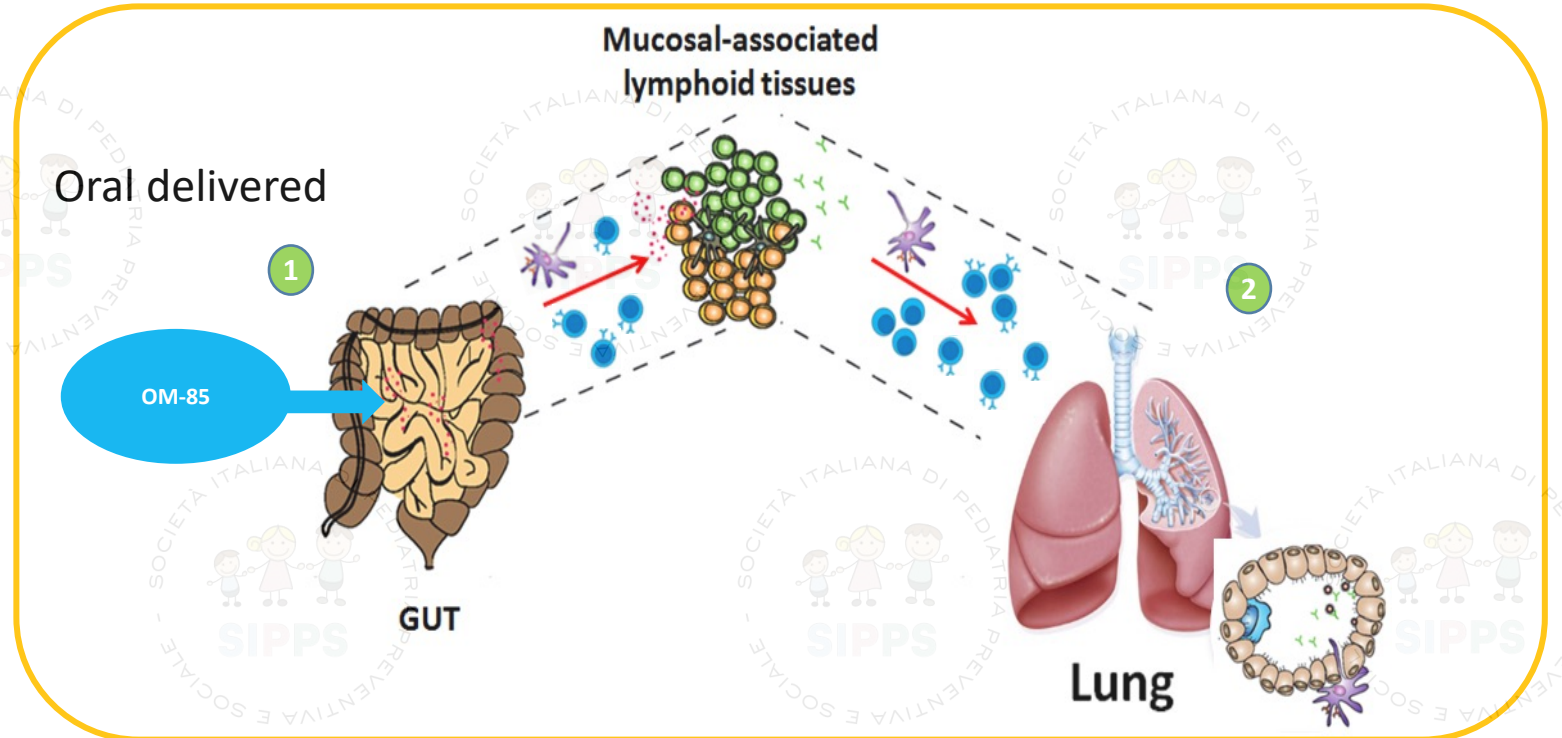


CONSIDERING THE SCOTT *ET AL.* (MUC. IMM.) AND MICHAM *ET AL.* (JCI) AND OM-85-INDUCED IMMUNE RESPONSE IN EARLY LIFE, THE TYPE I IFN ANTI VIRAL EFFECT (IFN- β AND TRIF-MYD88): A POSSIBLE SHARED PATH MAY EXIST FOR BV TO PROTECT AGAINST WHEEZING AND ASTHMA AS IN AMISH

DOES OM-85 PROTECT GERM FREE MICE FROM SUB-LETHAL VIRAL INFECTION ?

The gut-lung axis*

- OM-85 is a mix of ligands (PAMPs) of PRRs expressed by DC in the intestinal lymphoid tissue
- It initiates intracellular signalling cascades, activating DCs that modulates the immune responses, via gut –lung axis, to prevent rRTIs and exacerbations 1-2

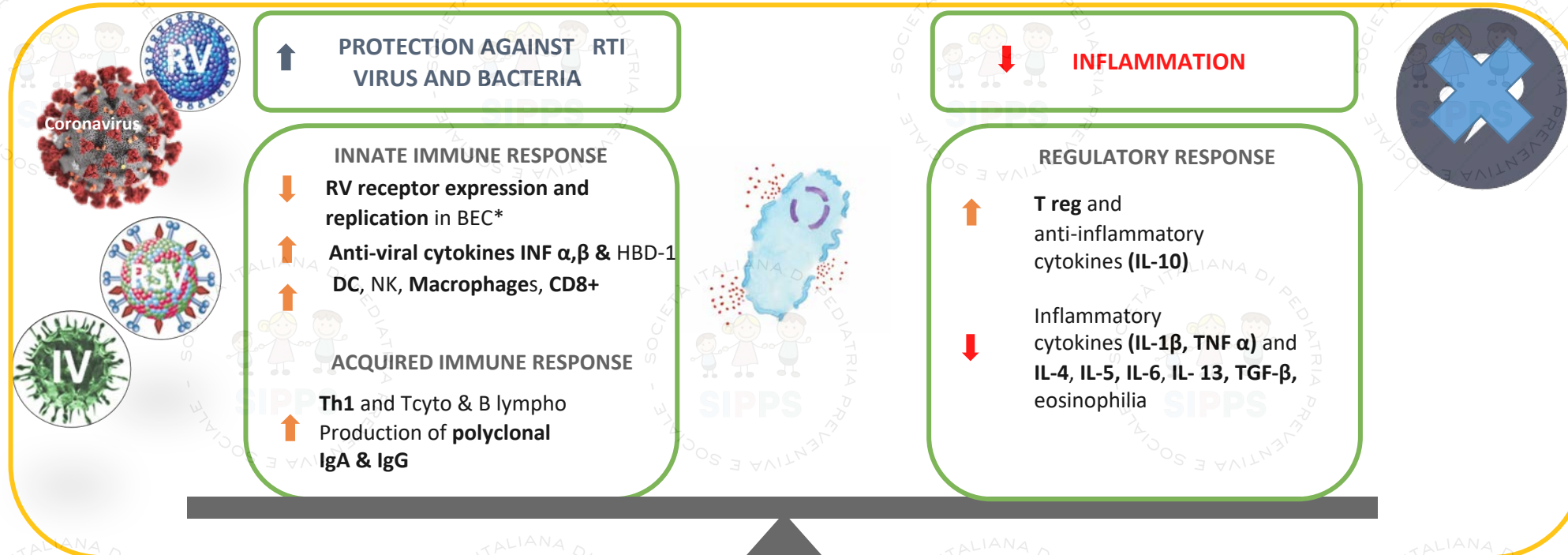


*The “gut–lung axis” refers to the crosstalk between these two mucosal sites of the body; 1. Rossi GA et al. Eur Respir Pulmon Dis. 2019;15(1):17-23.; 2. Rossi GA et al. Clin Transl Allergy. 2020;10:17.

OM-85 is a definite immunomodulator 1-13

Anti-viral features & broad protection

“Switch-off” features



TAKE HOME MESSAGES

- **OM 85 È UN MIX DI MOLECOLE ESTRATTE DA BATTERI CHE COMUNEMENTE INFETTANO LE VIE RESPIRATORIE CHE INDUCONO ALLENAMENTO IMMUNITARIO INNATO (IIT)**
- **L'IIT È UN NUOVO APPROCCIO PER MIGLIORARE LE RISPOSTE CONTRO INFEZIONI SIA VIRALI CHE BATTERICHE**

L'utilizzo della risposta immunitaria «allenata» per aumentare la resistenza e la difesa contro le infezioni è vantaggioso in molti contesti:

International Immunology, Vol. 32, No. 12, pp. 741–753
doi:10.1093/intimm/dxaa052
Advance Access publication 7 August 2020

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of The Japanese Society for Immunology.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)
commercial re-use, distribution, and reproduction is permitted, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, contact the Oxford University Press Rights Department.

Overcoming immune dysfunction in trained immunity as a novel approach

Ozlem Bulut^{1,2,*}, Gizem Kilic^{1,2,*}, Jorge Dominguez-Andrés^{1,2} and

¹Department of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

²Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center

³Department of Genomics and Immunoregulation, Life and Medical Sciences Institute, Bonn, Germany

Correspondence to: M. G. Netea; E-mail: Mihai.Netea@radboudumc.nl

*These authors contributed equally to this work.

Received 8 June 2020, editorial decision 28 July 2020, accepted 29 July 2020

Abstract

People with advanced age have a higher susceptibility to infections and exhibit and morbidity as the ability of the immune system to combat infections decreases. Innate immune cells display functional defects such as decreased phagocytosis, cytokine production, adaptive immune cells exhibit reduced receptor diversity, production and a sharp decline in naive cell populations. Successful responses in the elderly are critical to prevent common infections such as influenza and pneumonia. An emerging concept that showed that innate immune cells possess non-specific memory established through epigenetic and metabolic reprogramming upon exposure to pathogenic stimuli. Clinical studies suggest that trained immunity can be utilized to enhance immune responses against infections and improve the efficiency of vaccination. However, how trained immunity responses are shaped with advanced age is still an open question. In this review, we provide an overview of the age-related changes in the immune system on innate immunity, discuss current vaccination strategies for the elderly, present trained immunity and propose it as a novel approach to enhance responses to vaccinations in the elderly population.

Keywords: aging, immunosenescence, inflammaging, innate immune memory, vaccination

Introduction

Rapid aging of the world population is one of the most crucial social shifts taking place in the twenty-first century with an extensive impact on different fields, including economics and health care. According to the United Nations Population Division, the number of people over 60 years of age in urban areas increased by 68% between 2000 and 2015 (1). This number is predicted to grow by another 56% until 2030, reaching 1.4 billion. By 2050, the population over 60 years will more than double its current size, exceeding 2 billion people.

As humans age, their immune system undergoes age-related changes that are collectively termed immunosenescence (2). Besides other age-related conditions such as Alzheimer's disease and cardiovascular diseases, aging of the immune system leads to increased susceptibility to infections and autoimmune diseases, and

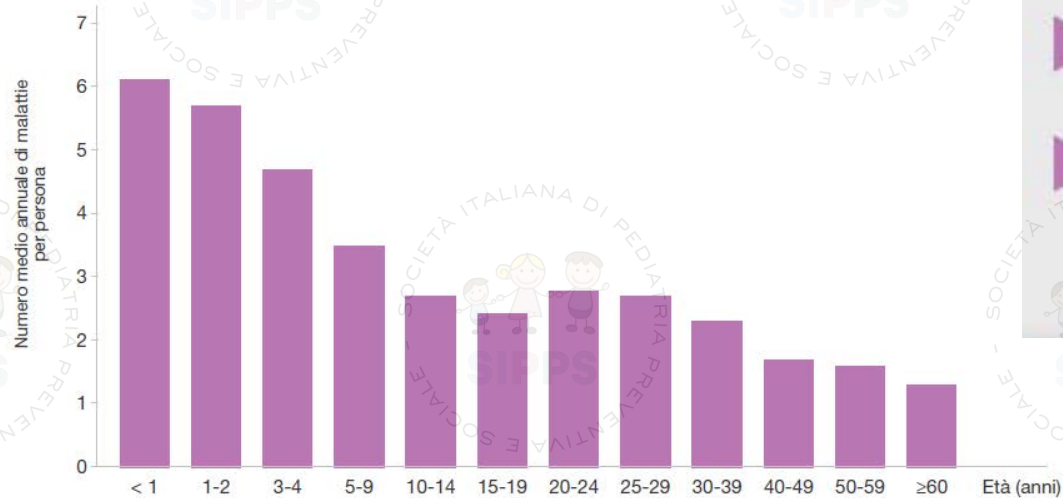
poor response to vaccination and increased mortality with infectious diseases. The burden of infectious diseases is particularly high in low-income countries all around the world. Understanding the underlying mechanisms of immunosenescence and developing strategies to counteract it are high priorities for public health. Here we describe with a particular focus on trained immunity. We then review the current research on trained immunity and its potential to improve vaccine efficacy. Last, we discuss the implications of trained immunity for the elderly population.

- Innanzitutto, poiché l'immunità allenata conferisce un'ampia gamma di protezione, potrebbe essere utile nelle malattie in cui svolgono un ruolo le infezioni secondarie o coinfezioni (ad esempio, le infezioni batteriche successive all'influenza che possono peggiorare l'esito aumentando la morbilità e la mortalità)
- Poiché i virus subiscono frequentemente mutazioni, in alcuni casi i vaccini convenzionali rimangono inefficaci. Pertanto, l'immunità addestrata può aiutare a proteggere le persone da ceppi batterici o virali appena emersi

Le INFEZIONI RESPIRATORIE nell'infanzia hanno un IMPATTO SANITARIO ED ECONOMICO ENORME, che riduce la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie

L'incidenza di URTI è inversamente proporzionale all'età⁽¹⁶⁾

Incidenza annuale di malattie respiratorie per persona, per gruppo di età.



▶ 2° causa di morte nei bambini prima dei 5 anni di età secondo l'OMS⁽⁸⁾

▶ Responsabili di 1 terzo delle visite pediatriche e dell'8-18% delle ospedalizzazioni pediatriche⁽⁸⁾

▶ Ricorrenti in circa il 6% dei bambini italiani con meno di 6 anni

■ ≥6 infezioni respiratorie/anno⁽⁸⁾

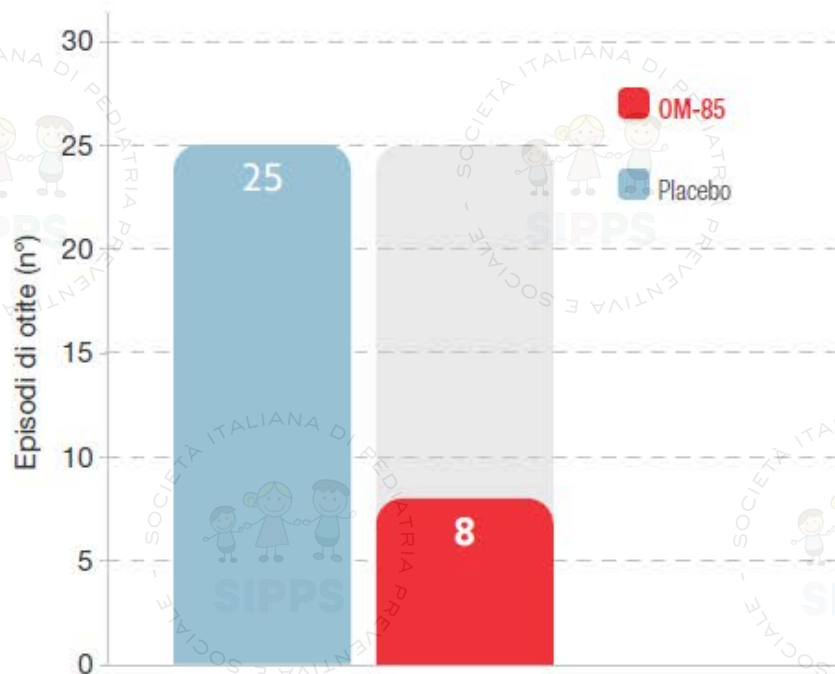
■ ≥1 infezione/mese tra ottobre e febbraio⁽⁸⁾

■ ≥3 infezioni respiratorie delle vie aeree superiori⁽⁸⁾

L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO indotto da OM-85 offre una POTENZIALE STRADA per affrontare questa sfida?

OM 85 è associato a RIDOTTA FREQUENZA di infezioni respiratorie acute in pazienti pediatrici con infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie o a rischio di URTI

Numero di episodi di otite



Numero e tipo di infezioni respiratorie acute

Variabile	OM-85 (n=26)	Placebo (n=28)
URTI acute	125	204
LRTI acute	3	6
Otiti	3	14

Elaborazione grafica di dati da testo, rif. 9.

Jara Perez (6 mesi)
Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo
in 199 ragazze (6-13 anni) con infezioni respiratorie acute ricorrenti.⁽⁹⁾

URTI: infezioni delle vie respiratorie superiori. LRTI: infezioni delle vie respiratorie inferiori.

Elaborazione grafica di tabella 3, rif. 10.

Gutierrez-Tarango (12 mesi)
Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo
in 54 bambini (1-12 anni) con infezioni respiratorie acute ricorrenti.⁽¹⁰⁾

Benefici nella gestione della **TONSILLITE ACUTA RICORRENTE** dei bambini^(I)

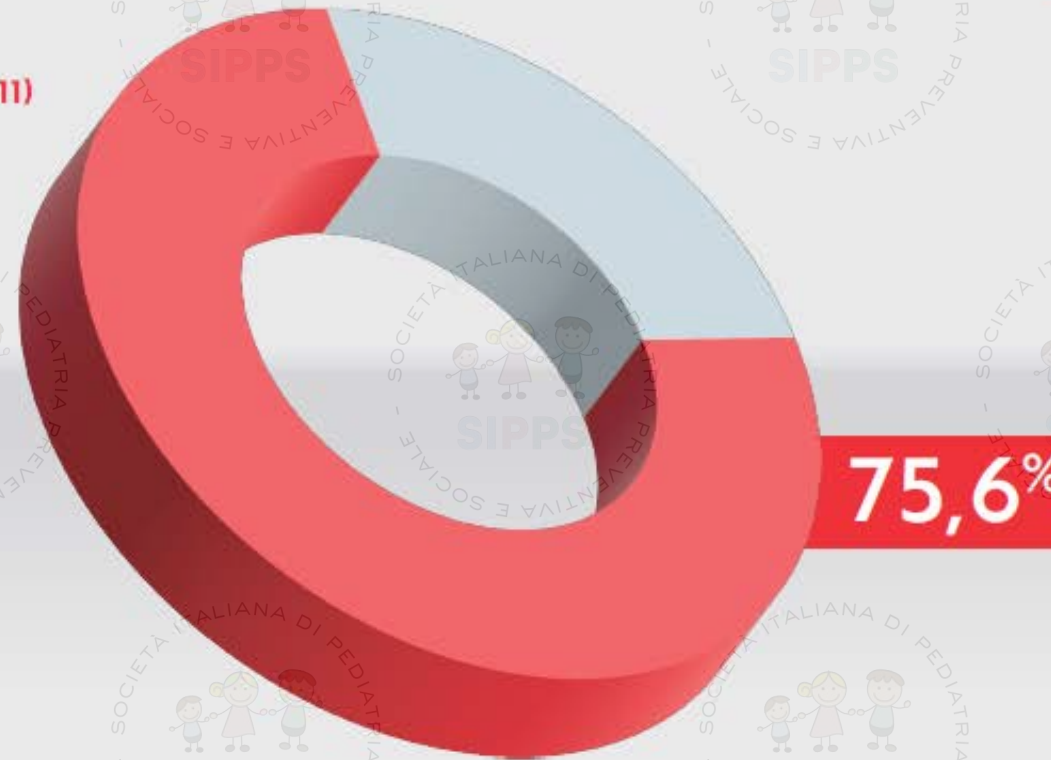
► **Il 75,6% dei pazienti trattati
con OM-85 lisato batterico liofilizzato***

ha mostrato una
**RIDUZIONE DELLA FREQUENZA
DEGLI EPISODI A BREVE TERMINE^(II)**

Studio retrospettivo di coorte,
della durata di 5 anni, su 177 bambini
con diagnosi di tonsillite acuta ricorrente
(età mediana 4,5 anni, intervallo 1-15 anni).

OM-85 è stato la modalità di trattamento iniziale
di 131 (il 74%) di questi pazienti.⁽¹¹⁾

*3 mesi dopo la somministrazione, il 51,2% ha mostrato una risposta totale
(riduzione nella frequenza degli episodi >50%), il 24,4% una risposta parziale
(riduzione ≤50%)⁽¹¹⁾



Gli **ATTACCHI DI RESPIRO SIBILANTE** (wheezing) costituiscono **UNA MINACCIA GLOBALE** per la salute dei bambini

ATTACCHI DI RESPIRO SIBILANTE (wheezing)

La maggior parte degli episodi ha un'eziologia virale, principalmente rinovirus e virus sinciziale respiratorio.⁽⁵⁾

Sono definiti come episodi di **tosse con difficoltà respiratorie e/o respiro sibilante**, che durano **almeno 6 ore**, con o senza febbre e senza anomalie radiografiche toraciche.⁽⁵⁾

Colpiscono un'elevata percentuale (**30-50%**) di bambini nei primi 6 anni di vita.⁽¹¹⁾

La **prevalenza di attacchi ricorrenti** è elevata (17%).⁽⁵⁾

▶ Le infezioni virali sono in grado di indurre uno stato transitorio di **immunodeficienza relativa** che spiega la

SUSCETTIBILITÀ A CONTRARRE ALTRE INFEZIONI, SIA VIRALI SIA BATTERICHE, durante e/o dopo l'infezione virale⁽⁸⁾



▶ Nel **60%** dei pazienti con infezioni delle vie aeree superiori i cui sintomi durano più di 10 giorni è presente una **SOVRAINFEZIONE BATTERICA**⁽⁸⁾



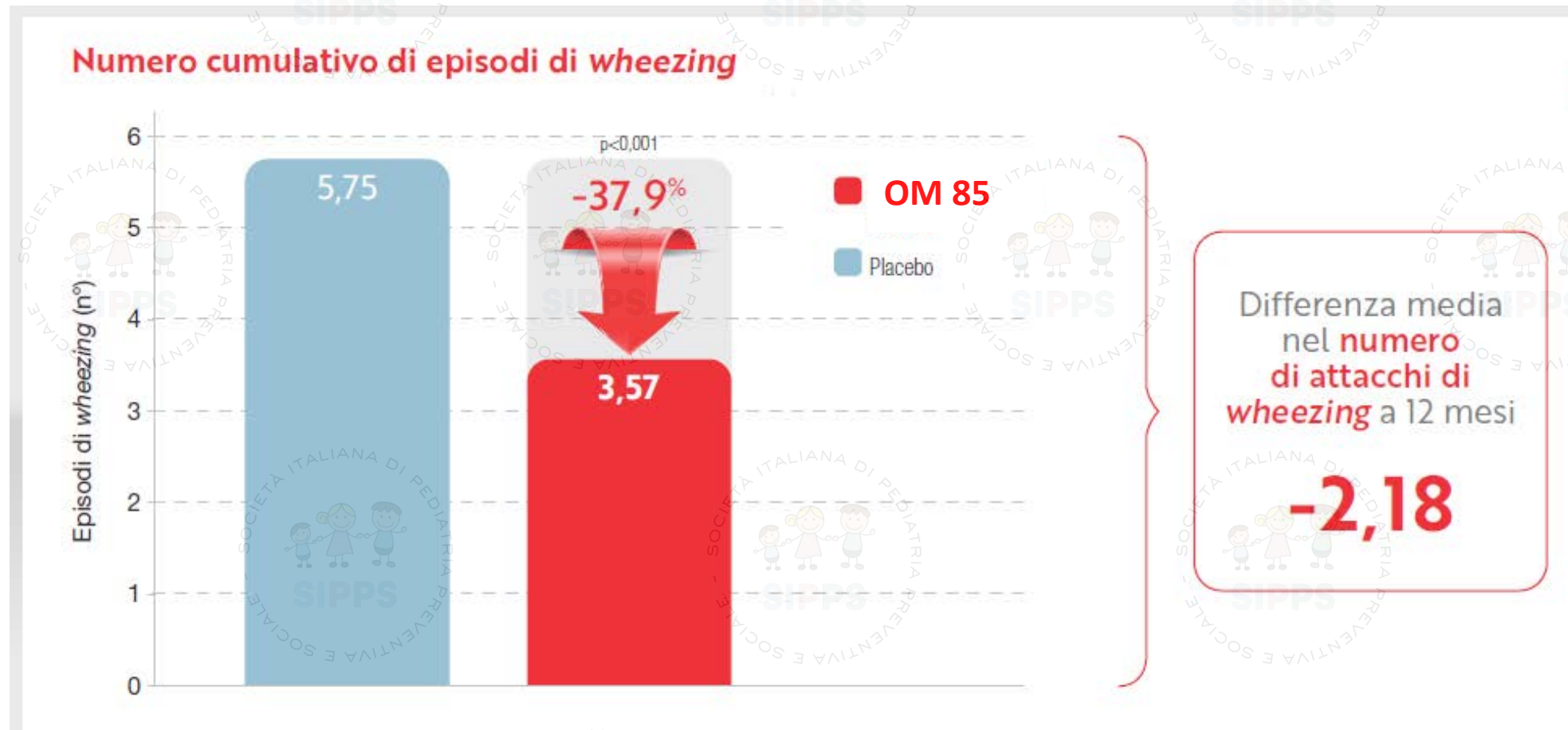
▶ La prevenzione degli attacchi di *wheezing* è un problema importante:

- non sono disponibili vaccini contro questi virus⁽⁵⁾
- mancano efficaci trattamenti antivirali⁽⁵⁾
- le attuali terapie profilattiche con farmaci antinfiammatori sono lontane dall'essere ottimali.⁽⁵⁾

▶ La maggior parte degli episodi ha un'eziologia virale, principalmente rinovirus e virus sinciziale respiratorio.

L'ALLENAMENTO IMMUNITARIO indotto da OM-85 offre una POTENZIALE STRADA per affrontare questa sfida?

OM-85 previene gli attacchi di respiro sibilante nei bambini in età prescolare



Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli nel quale sono stati arruolati 75 bambini con wheezing ricorrente ed età compresa tra 1 e 6 anni. I partecipanti hanno ricevuto BRONCHO MUNAL (OM-85) o placebo (1 capsula al giorno per 10 giorni al mese per 3 mesi consecutivi) e sono stati seguiti per 12 mesi.⁽⁹⁾

Wheezing: respiro sibilante.

OM-85 shows anti- SARS-CoV-2 features

