

24/Aprile

Mucosa vaginale, rettale...e altri percorsi

*Viaggiatore, non c'è sentiero,
il sentiero si fa mentre cammini.*

Antonio Machado

Quasi tutte le vaccinazioni oggi vengono erogate per via parenterale. La vaccinazione mucosale offre diversi vantaggi rispetto alle vie di vaccinazione parenterale, tra cui facilità di somministrazione, possibilità di auto-somministrazione, eliminazione della possibilità di iniezione con aghi infetti e induzione dell'immunità mucosa e sistemica. Tuttavia, i vaccini mucosali devono superare diverse formidabili barriere sotto forma di significativa diluizione e dispersione; concorrenza con una miriade di vari batteri, virus. Queste sono alcune delle problematiche dell'immunizzazione vaginale e rettale che da qualche anno sono al centro dell'attenzione per una immunizzazione contro le malattie a trasmissione sessuale come l'HIV / AIDS.

Diversi studi hanno identificato la *mucosa rettale e vaginale* come *serbatoi latenti* per il *virus dell'HIV* capaci di attivare risposte immunitarie delle cellule *T CD8 +* specifiche, attivazione che rende meno efficiente l'azione del virus a *livello gastro intestinale* rispetto ai tessuti sistemici. Questo effetto viene amplificato dall'uso di appropriati adiuvanti (la tossina del colera, la tossina termolabile di *Escherichia coli*, i motivi CpG immunostimolatori, la coiniezione di citochine e altri) (Stevceva, L 2004)

È stato dimostrato che l'immunizzazione vaginale con un vaccino peptidico multicomponente contro l'infezione da HIV induce risposte anticorpali locali nei topi quando somministrato insieme a forti adiuvanti come CTB. Complessivamente questo dato suggerisce che l'immunizzazione sia rettale che vaginale stimola una *immunità sistemica e mucosa* e che queste risposte in particolare sono migliorabili dall'aggiunta di plasmidi che inducono la produzione di citochine (Hamajima, K. 2002)

Le esperienze su modelli animali hanno aperto la strada a diversi studi clinici che avevano come obiettivo l'immunizzazione vaginale e rettale. In uno studio clinico gli autori hanno verificato se la vaccinazione locale intravaginale o orale stimolasse una risposta immunitaria della mucosa nel tratto genitale femminile. È stato utilizzato il vaccino contro il colera orale a cellule intere / subunità B (CTB).

Due gruppi di volontari precedentemente non immunizzati hanno ricevuto tre dosi di vaccino a intervalli di 2 settimane: un primo gruppo di sette donne ha ricevuto immunizzazioni orali e un secondo gruppo di sette donne è stato immunizzato localmente nel tratto genitale mescolando il vaccino con un gel ben definito, *eldexomer* e applicandolo direttamente nel fornice della vagina. Le donne hanno ricevuto la prima vaccinazione il giorno 10 del ciclo mestruale. Il campionamento del sangue periferico e del muco cervicale (CM) utilizzando una siringa *Aspiglaire* è stato eseguito immediatamente prima della prima dose e 8-10 giorni dopo l'ultima immunizzazione.

Lo studio ha mostrato che mentre solo tre delle sette donne immunizzate per via orale hanno risposto con anticorpi IgA e IgG anti CTB rilevabili nel tratto genitale, sei donne su sette nel gruppo vaccinato localmente hanno risposto con anticorpi del tratto genitale. Le risposte erano anche

generalmente più forti e il CM conteneva IgA specifiche più elevate e componenti secretorie contenenti titoli anti CTB nel gruppo vaccinato localmente. Degli individui vaccinati per via orale, tutti hanno risposto con aumenti sierici di IgG anti CTB e 4/7 hanno anche mostrato titoli sierici di IgA specifici. Al contrario, solo 3/7 nel gruppo intravaginale hanno risposto con aumenti dei titoli sierici di IgG e IgA anti CTB dopo l'immunizzazione.

Gli autori concludono che la *vaccinazione intravaginale* locale utilizzando un gel ben definito sembra essere la via di scelta per stimolare l'immunità nel tratto genitale femminile (Wassen, L 1996). In generale, tuttavia, l'immunizzazione vaginale e rettale con vaccini non viventi ha avuto una applicazione limitata per problemi inerenti al parto e alla stessa adjuvantività.

Altri percorsi. In diversi casi sono state anche tentate vie di trasporto di vaccini compresa la somministrazione polmonare, oculare e sublinguale. I vaccini aerosolizzati sono stati somministrati per via polmonare, che mira a somministrare il vaccino a vari livelli dell'albero bronchiale, compresi gli alveoli. La somministrazione polmonare di vaccini, che prende di mira il tessuto linfoide associato ai bronchi, è stata efficacemente utilizzata per l'immunizzazione degli esseri umani contro il morbillo, utilizzando un virus vivo attenuato. Studi su animali hanno anche dimostrato l'efficacia dei vaccini polmonari non viventi, compreso il virus influenzale inattivato (Smith, DJ 2003)

È stata tentata l'immunizzazione oculare contro l'infezione da virus herpes simplex (HSV). Ciò è stato motivato dalla necessità di generare l'immunità della mucosa oculare all'HSV, che comunemente infetta l'occhio oltre ad altri siti. L'HSV ucciso con il calore, così come i vaccini a subunità a base di HSV, hanno generato un'immunità della mucosa efficace all'HSV in studi preclinici su animali che prevedevano la somministrazione diretta nell'occhio sotto forma di gocce (Nesburn, AB 1998)

Alla immunizzazione *sublinguale* ed a quella *gengivale*, avendo esperienze sperimentali personali condotte presso laboratori di alcune company dedicherò una trattazione in seguito.

Considerazioni

Una vasta letteratura ha confermato i vantaggi teorici e in molti casi pratici, di alcune le modalità di immunizzazione della mucosa. Le tecnologie per l'immunizzazione delle mucose, in particolare l'immunizzazione nasale, sono in fase di sviluppo in diverse aziende.

Un dato certo è che l'immunizzazione attraverso le vie mucose (orale, oculare, polmonare, nasale, vaginale o rettale) genera cellule produttrici di IgA nel sito di infezione. Tuttavia, va notato che la somministrazione mucosale dell'antigene non è essenziale per la generazione di plasmacellule produttrici di IgA antigene-specifiche. È stato anche dimostrato che l'applicazione topica del vaccino genera queste cellule e induce l'immunità della mucosa nell'ospite.

Tra i metodi di immunizzazione della mucosa, *l'immunizzazione nasale* sembra offrire un equilibrio ottimale di immunogenicità, dosaggio e accessibilità, nonché accettabilità da parte del paziente. Altre vie mucose sono limitate come modalità generiche di immunizzazione.

La via orale è limitata dalla difficoltà di accesso alle cellule M nel tratto gastrointestinale e da problemi di dosaggio. Le vie vaginali e rettali sono limitate da problemi di accettabilità e immunogenicità. Le questioni del dosaggio e dell'immunogenicità potrebbero essere affrontate attraverso ricerche future incentrate sullo sviluppo di strategie per un migliore incapsulamento, adjuvantività e targeting.

Studi fondamentali incentrati sul trasporto di antigeni o trasportatori di antigeni dal punto di somministrazione alla membrana mucosa porteranno anche nuove ed importanti acquisizioni intuizioni all'immunizzazione della mucosa.

Riferimenti

- Stevceva, L. & Strober, W. Mucosal: a che punto siamo? *Curr. HIV Res.* 2 , 1–10 (2004).
- Hamajima K. et al. Risposte immunitarie sistemiche e mucose nei topi dopo immunizzazione rettale e vaginale con vaccino HIV-DNA. *Clin. Immunol.* 102 , 12-18 (2002).
- Wassen, L. et al. Vaccinazione intravaginale locale del tratto genitale femminile. *Scand. J. Immunol.* 44 , 408–414 (1996).
- Smith et al. valutazione di nuove formulazioni di aerosol progettate per la vaccinazione della mucosa contro il virus dell'influenza. *Vaccine* 21 , 2805–2812 (2003).
- Nesburn, AB et al. La vaccinazione perioculare terapeutica con un vaccino a subunità induce livelli più elevati di immunoglobulina lacrimale secretiva specifica per il virus herpes simplex rispetto alla vaccinazione sistemica e fornisce protezione contro la diffusione oculare spontanea ricorrente del virus nei conigli con infezione latente. *Virology* 252 , 200-209 (1998).

Avrai notato che i riferimenti relativi ad una Vaccinazione senza aghi sono per la totalità relativi a lavori che vanno dal **1990 al 2005**. Si tratta di lavori iniziali opportunamente selezionati che fanno parte di settori di ricerca abbandonati per difficoltà e scarsi risultati. Molti sono delle “preziose intuizioni” che hanno consentito di procedere nella ricerca. Da **domenica 25 aprile** nell’area Covid attiverò una nuova sezione: **NO AGO** dedicata ad un rivisitazione di questi lavori, vedremo come sono stati integrati e come molti ostacoli tecnologici superati. Pertanto le informazioni che vedremo saranno tutte comprese tra il **2005 ed il 2021** ed avranno la finalità di definire una solida conoscenza per un approccio ad una “**vaccinazioni senza aghi**”