

**22Aprile**

## **Veicolazione attraverso la mucosa orale**

*Nella bocca degli uomini non è possibile,  
né perfetta verità, né perfetta menzogna.*

Arturo Graf

La somministrazione orale di vaccini è una modalità di immunizzazione interessante a causa della sua accettabilità e della sua facilità di somministrazione . La ricerca ha dimostrato che la somministrazione di vaccini utilizzando la somministrazione di vettori virali o non virali di proteine eterologhe per via orale è altamente efficace. (Fooks AR 2000).

I vaccini somministrati per via orale, in particolare i particolati, sono riconosciuti dalle microfold cells capaci di intercettare e trasportare gli antigeni direttamente ai linfociti intraepiteliali e ai tessuti linfoidi sottoepiteliali, utilizzando il trasporto vescicolare transepiteliale. (che campionano l'antigene) nei PEYER'S PATCH dell'intestino e dalle cellule dendritiche che vi risiedono (Holmgren, J. & Czerkinsky 2005)

Attualmente, pochi vaccini (quelli contro la poliomielite, la febbre tifoide e il colera) possono essere somministrati strati per via orale e la maggior parte di questi si basa su patogeni vivi attenuati tuttavia la loro somministrazione orale di vaccini non viventi si è dimostrata estremamente impegnativa, a causa della scarsa stabilità di proteine, peptidi e DNA nell'ambiente acido e ricco di enzimi del tratto gastrointestinale (Brown, WR 1996)

Diverse strategie, compreso l'uso di particelle polimeriche biodegradabili e LIPOSOMI , sono state adottate per proteggere gli antigeni nel tratto gastrointestinale ricorrendo ad adiuvanti come ad esempio enterotossine colerica e sono stati utilizzati con successo anche per l'immunizzazione orale nel settore veterinario. Tuttavia, la tossicità di queste enterotossine limita le loro applicazioni nell'uomo (Eriksson, K. & Holmgren, J. 20002)Una revisione dettagliata degli adiuvanti mucosali è disponibile. (Freytag, LC & Clements 2005)

### **Tecniche di Veicolazione**

L'incapsulamento di antigeni in microsferi polimeriche biodegradabili (specialmente poli (lattide-co-glicolide), PLG) è stato utilizzato con successo per l'immunizzazione orale di animali contro HBV , TT e altri antigeni . Sono stati usati anche molti altri materiali per incapsulare gli antigeni, ma un chiaro vantaggio di qualsiasi materiale particolare non è ovvio (Stertman, L.,2004, Ren, JM et al 2002). Oltre a proteggere gli antigeni dall'ambiente gastrointestinale ostile, è stato suggerito che le microsferi aiutino l'immunizzazione attraverso il rilascio prolungato di antigeni, il che potrebbe superare la necessità di dosi di richiamo, che sono tipicamente richieste per i vaccini somministrati per iniezione intramuscolare . Sono stati proposti anche meccanismi aggiuntivi, come il rilascio intracellulare diretto di antigeni attraverso la fagocitosi delle particelle, per spiegare l'attività adiuvante delle microsferi polimeriche .Anche la somministrazione orale di vaccini a DNA che sono stati incapsulati in PLG o microsferi di chitosano ha ricevuto notevole attenzione (Roy, K 1999) . Sono state proposte anche diverse strategie che implicano l'uso di anticorpi, IgA o lectine per indirizzare le microsferi ai linfociti

## **I liposomi**

I liposomi offrono un mezzo alternativo per proteggere un vaccino 103 , 104 , 105 . I liposomi convenzionali non sono particolarmente stabili nell'ambiente gastrico, quindi i liposomi polimerizzati sono stati sviluppati come veicoli per vaccini orali

(Chen 1996). Si è tentato di modificare la composizione dei liposomi utilizzando lipidi di archeobatteri per facilitare l'assorbimento del vaccino da parte delle cellule presentanti l'antigene (Patel, GB 2002). Entrambe le particelle lipidiche su scala nanometrica costituite da lipidi, adiuvanti e antigeni, noti come complessi immunostimolanti (ISCOM) e fantasmi batterici che sono batteri privi del loro contenuto citoplasmatico, sono stati utilizzati con successo anche come portatori di vaccini negli animali.

## **Fantasmi batterici**

I fantasmi batterici, le cui proprietà superficiali assomigliano a quelle dei batteri vivi, sono altamente immunogenici e sono quindi potenti adiuvanti.( Jalava, K., 2003). Nonostante i notevoli sforzi, l'immunizzazione orale con antigeni incapsulati è ancora limitata da diversi problemi specifici per questa via. L'efficacia dell'immunizzazione orale è stata stabilita in diversi studi sugli animali (principalmente sui topi), ma l'esperienza clinica in questo campo è stata mista (Katz, DE 2003).

In particolare, i titoli degli anticorpi sierici dopo la somministrazione orale di TT o DT incapsulati con liposomi all'uomo erano variabili ed erano inferiori a quelli osservati per gli animali (Mirchamsy, H. 1996) In un altro studio clinico, l'immunizzazione orale contro *E. coli* enterotossigenico utilizzando un antigene fattore di colonizzazione incapsulato in microsfele ha reso protezione contro la successiva provocazione solo nel 30% dei pazienti. In uno studio più recente, la somministrazione orale dell'antigene CS6 incapsulato con PLG da *E. coli ha* generato cellule secernenti l'antigene e una risposta IgA, ma le differenze tra le risposte generate dall'antigene incapsulato e non incapsulato non erano grandi 112 . (Katz, DE et al 2003)

## **Considerazioni:**

Il tentativo di aumentare i risultati dell'immunizzazione orale dagli animali agli esseri umani è generalmente problematico. Tipicamente, le dosi necessarie per suscitare una risposta immunitaria per via orale sono sostanzialmente più alte (fino a 100 volte) di quelle richieste quando si usa l'iniezione (Brayden, DJ 2001). Ciò solleva la questione cruciale del costo dell'immunizzazione. Inoltre, l'immunizzazione orale con vaccini non viventi richiede l'uso di trasportatori e adiuvanti, e la sicurezza dell'esposizione del tratto gastrointestinale sensibile a questi composti, oltre alla sicurezza dell'esposizione al vaccino stesso, resta da studiare attentamente. Una soluzione completamente diversa a questo problema è stata offerta dall'uso di piante geneticamente modificate come agenti immunizzanti. Questo approccio ha prodotto risultati incoraggianti negli animali 114 e negli esseri umani , ma la sicurezza dei vaccini di piante transgeniche deve essere ulteriormente valutata. (Thanavala, Y 2005)

## **RIFERIMENTI**

- Fooks AR. Development of oral vaccines for human use. *Curr Opin Mol Ther.* 2000 Feb;2(1):80-6. PMID: 11249655.
- Holmgren, J. & Czerkinsky, C. Immunità mucosale e vaccini. *Nature Med.* 11 , S45 – S53 (2005)
- Brown, WR Enteric immunization: promesse e sfide. *Scavare. Dis.* 14 , 192-200 (1996).
- Eriksson, K. & Holmgren, J. Recenti progressi nei vaccini mucosali e negli adiuvanti. *Curr. Opin. Immunol.* 14 , 666–672 (2002).
- Coadiuvanti della mucosa Freytag, LC & Clements, JD. *Vaccine* 23 , 1804-1813 (2005).

- Stertman L. et al. Microparticelle di amido come adiuvante nell'immunizzazione: effetto della via di somministrazione sulla risposta immunitaria nei topi. *Vaccine* 22 , 2863–2872 (2004).
- Ren, JM et al. Le microsfele PELA hanno caricato lisati di *H. pylori* e la loro risposta immunitaria della mucosa. *World J. Gastroenterol.* 8 , 1098–1102 (2002)
- Roy, K. Et al. La consegna genica orale con nanoparticelle di DNA di chitosano genera protezione immunologica in un modello murino di allergia alle arachidi. *Nature Med.* 5 , 387–391 (1999).
- Chen, H. et al . Liposomi polimerizzati portatori di lectina come potenziali portatori di vaccini orali. *Pharm. Ris.* 13 , 1378–1383 (1996).
- Patel et al Sicurezza degli adiuvanti per archeosomi valutati in un modello murino. *J. Liposome Res.* 12 , 353–372 (2002).
- Jalava K. Et al. Fantasmi batterici come vettori e sistemi di targeting per la consegna dell'antigene della mucosa. *Expert Rev. Vaccines* 2 , 45–51 (2003).
- Katz, DE et al. Immunizzazione orale di volontari adulti con antigene *Escherichia coli* (ETEC) CS6 enterotossigeno microincapsulato . *Vaccine* 21 , 341–346 (2003).
- Mirchamsy, H. et al. Ruolo stimolante dei liposomi carichi di tossoidi nell'immunizzazione orale contro la difterite e le infezioni da tetano. *Biologicals* 24 , 343-350 (1996).
- Brayden, DJ. Vaccinazione orale nell'uomo utilizzando antigeni in particelle: stato attuale. *Euro. J. Pharm. Sci.* 14 , 183–189 (2001)
- Thanavala Y. et al. Immunogenicità nell'uomo di un vaccino commestibile per l'epatite B. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 102 , 3378–3382 (2005)