



FarmaNews n.2

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MARZO-APRILE 2022

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

Selezione per lo specialista

- **INFLIXIMAB**: uso di vaccini vivi in bambini esposti al medicinale in utero o durante l'allattamento.
(Pagina 1)
- **NATPAR**: 100 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile: carenza prevista dal 30 giugno 2022. Appendice alla Nota informativa Importante: Istruzioni per l'iniezione del paziente/caregiver.
(Pagina 2)
- **RUBRACA**: REVISIONE EMA & NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE: i dati ad interim dello studio CO-338-043 (ARIEL4) mostrano una riduzione della sopravvivenza globale rispetto allo standard di cura.
(Pagina 3)



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

- Esiste un'associazione tra il microbioma vaginale e l'aborto spontaneo nel primo trimestre? Uno studio osservazionale prospettico

J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 48, No. 1: 119–128, January 2022

A cura di Ilaria Di Cesare

(Pagina 5)



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

- Quando gli assassini diventano ladri: la trogocitosi di PD-1 inibisce le cellule NK nel cancro

Hasim et al., Sci. Adv. 8, eabj3286 (2022), 13 April 2022

A cura di Sabrina Capodifoglio

(Pagina 13)

07/03/2022_Infliximab (Remicade, Flixabi, Inflectra, Remsima e Zessly): Uso di vaccini vivi in bambini esposti al medicinale in utero o durante l'allattamento

Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico dell'immunoglobulina G1 (IgG1) che si lega specificatamente al TNF α umano. Nell'Unione Europea è indicato per il trattamento di: artrite reumatoide, malattia di Crohn (pazienti adulti e pediatrici), colite ulcerosa (pazienti adulti e pediatrici), spondilite anchilosante, artrite psoriasica e psoriasi. Questo farmaco è capace non solo di attraversare la placenta ma di trovarsi anche nel latte materno e nel siero del lattante che è esposto ad infliximab attraverso lo stesso latte. I bambini che sono stati esposti in utero ad infliximab, presentano nel proprio siero il farmaco fino a 12 mesi dopo la nascita e risultano a maggior rischio di infezione, inclusa una infezione disseminata grave potenzialmente fatale, che include l'infezione disseminata da Bacillus Calmette Guérin (BCG), riscontrata in seguito alla somministrazione del vaccino BCG vivo dopo la nascita.

Si raccomanda pertanto di aspettare un periodo di 12 mesi dalla nascita prima di somministrare vaccini vivi a bambini che sono stati esposti a infliximab in utero. Qualora sussista un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione anticipata di un vaccino vivo può essere presa in considerazione se i livelli sierici di infliximab nel bambino non sono rilevabili o se la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza.

Infliximab è stato rilevato anche nel siero del lattante dopo esposizione al farmaco attraverso il latte materno. Si presume che l'esposizione sistemica in un lattante durante l'allattamento al seno sia bassa perché infliximab è degradato nel tratto gastrointestinale.

La somministrazione di un vaccino vivo a un lattante durante l'allattamento al seno non è raccomandata quando la madre sta ricevendo infliximab, a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante non siano rilevabili. Ai pazienti in trattamento con infliximab devono essere consegnati il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente. Le donne trattate con infliximab, in gravidanza o che scelgono di allattare al seno durante il trattamento, devono essere informate sull'importanza di discutere con il pediatra la somministrazione di vaccini (vivi).

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.03.07_NII_Infliximab_IT.pdf

29/04/2022_ Natpar (ormone paratiroideo) 100 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile: carenza prevista dal 30 giugno 2022. Appendice alla Nota informativa Importante: Istruzioni per l'iniezione del paziente/caregiver

Natpar paratormone (rDNA) è indicato come trattamento aggiuntivo in pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllato con la sola terapia standard. Inoltre Natpar è un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.

A causa della carenza di Natpar 100 mcg/dose, i cambiamenti nella gestione della somministrazione prevedono due opzioni di dosaggio alternative: due iniezioni consecutive di Natpar 50 mcg/dose al giorno oppure l'iniezione di Natpar 75 mcg/dose.

In entrambi i casi un cambiamento nel dosaggio, può aumentare il rischio di avere alti e/o bassi livelli di calcio nel sangue.

Se si presentano alcuni degli effetti indesiderati relativi a questo rischio bisogna contattare immediatamente il medico. Inoltre il paziente deve essere educato sull'importanza di un dosaggio corretto e deve contattare l'operatore sanitario in caso di errori di dosaggio. Gli operatori sanitari devono prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di calcio e l'adeguamento, se necessario, del calcio esogeno e/o della vitamina D nella forma attiva.

È molto importante monitorare attentamente i livelli di calcio sierico e osservare i pazienti per segni e sintomi di ipocalcemia, regolando con attenzione le dosi di vitamina D nella forma attiva e calcio supplementare in tutti i pazienti coinvolti nella carenza di Natpar 100 microgrammi/dose.

Nel caso di Natpar 50 mcg/dose, per evitare il rischio di infezione, è molto importante pulire i siti di iniezione con tamponi imbevuti di alcol e assicurarsi che la superficie su cui è posizionato il dispositivo penna Natpar sia stata accuratamente pulita. Bisogna ricordare di eseguire la seconda iniezione entro 15 minuti in un sito di iniezione nuovo e pulito sull'altra coscia.

Se si iniettano due dosi al giorno, si potrebbero riscontrare più reazioni al sito di iniezione poiché l'iniezione su ciascuna coscia viene effettuata ogni giorno. Per ridurre questo rischio, è necessario iniettare alternativamente il farmaco nella parte superiore e inferiore delle cosce.

In caso di reazioni al sito di iniezione, bisogna contattare il medico o il farmacista. Se si dimentica di usare Natpar (o non si può iniettarlo alla solita ora), bisogna somministrare le iniezioni il prima possibile, ma non iniettare nello stesso giorno un numero di dosi superiore a quello prescritto. Si deve prendere la dose successiva di Natpar alla solita ora il giorno successivo. Se si hanno segni di un basso livello di calcio nel sangue, potrebbe essere necessario assumere più integratori.

Nel caso di Natpar 75 mcg/dose, poiché la dose è stata ridotta si potrebbero avere effetti collaterali dovuti a bassi o elevati livelli di calcio nel sangue, quindi potrebbe essere necessaria la somministrazione di medicinali utili a trattare o che possano prevenire questi effetti indesiderati oppure potrebbe esser richiesta l'interruzione dell'assunzione di alcuni medicinali che si stanno assumendo. Questi medicinali includono calcio o vitamina D e se i sintomi sono gravi, il medico potrebbe prescrivere trattamenti aggiuntivi o scegliere di monitorare più attentamente i livelli di calcio. Bisogna prestare particolare attenzione ai sintomi associati a dei bassi livelli di calcio, in quanto la riduzione della dose aumenta questo rischio.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.04.29_Appendice_NII_Natpar_IT.pdf

29.04.22/05.05.22_Rubraca: L'EMA avvia la revisione del medicinale antitumorale & NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE: i dati ad interim dello studio CO-338-043 (ARIEL4) mostrano una riduzione della sopravvivenza globale rispetto allo standard di cura.

Rubraca (rucaparib camsilato, compresse rivestite con film) è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.

Nel Maggio 2018, il medicinale ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) come trattamento monoterapico di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle 2 tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e non idonee a tollerare quest'ultima terapia.

Quest'ultima indicazione si basa sui risultati relativi al tasso di risposta complessivo della popolazione studiata ricavati da due studi di fase 2 a braccio singolo.

L'approvazione era soggetta alla conferma dell'efficacia e della sicurezza nello studio ARIEL4, attualmente in corso, di fase 3, multicentrico, randomizzato (2:1) di rucaparib 600 mg BID (N=233) rispetto alla chemioterapia (N=116), in pazienti con mutazione di BRCA in recidiva di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario.

Da un'analisi ad interim di ARIEL4 è emerso che la sopravvivenza globale nelle pazienti che ricevevano Rubraca era inferiore a quella osservata nel braccio di controllo con chemioterapia [rispettivamente 19,6 mesi e 27,1 mesi, con un rapporto di rischio (HR) di 1,550 (intervallo di confidenza – IC – 95%: 1,085; 2,214)].

Nella popolazione di efficacia dello studio ARIEL4, è stata osservata una differenza a favore di Rubraca per l'endpoint primario di sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore, con una mediana di 7,4 mesi per il gruppo Rubraca rispetto a 5,7 mesi.

L'EMA sta valutando tutte le informazioni disponibili, inclusi i dati supplementari per la OS provenienti dallo studio ARIEL3. Un aggiornamento dei dati di OS ricavati dallo studio ARIEL4, che saranno disponibili a breve, costituirà parte della valutazione.

Mentre la revisione è in corso, l'EMA raccomanda ai medici di non iniziare il trattamento di nuove pazienti in cui il cancro mostra una mutazione del gene BRCA e si è ripresentato dopo almeno due cicli di chemioterapia a base di platino e che non possono ricevere quest'ultima terapia (trattamento di terza linea).

Questa raccomandazione non si applica all'uso di Rubraca nel trattamento di mantenimento dopo chemioterapia.

I professionisti sanitari e i pazienti sono pertanto invitati a segnalare qualsiasi evento avverso associato all'uso di rucaparib.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.04.29_com-EMA_avvio_revisione_Rubraca_IT.pdf &

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.05.05_NII_Rubraca_IT.pdf




SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Is there an association between the vaginal microbiome and first trimester miscarriage? A prospective observational study

J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 48, No. 1: 119–128, January 2022

A cura di Ilaria Di Cesare



L'aborto spontaneo, o perdita di gravidanza spontanea, è la perdita imprevista ed inaspettata di una gravidanza intrauterina prima che il feto raggiunga la ventesima settimana di gestazione. È la più frequente complicanza in gravidanza (interessa fino al 50% delle donne incinte) e si tratta di un evento clinicamente riconosciuto nel 10% di gravidanze. Solitamente non è associato a gravi problemi fisici materni, tuttavia frequentemente si accompagna a disagio psicologico e sociale. L'aborto spontaneo è sotto classificato come precoce prima delle 12 settimane di gestazione o tardivo dopo le 12 settimane di gestazione.

Allo stato attuale, non esiste una terapia di prevenzione affidabile per l'aborto spontaneo e non risultano note tutte le cause di aborto spontaneo. Un fattore determinante potrebbe essere il microbioma vaginale, infatti l'alterazione del microbioma vaginale si associa ad una serie di complicanze della gravidanza, tra cui aborto spontaneo, infertilità da fattore tubarico, travaglio pretermine spontaneo e corioamniunite.

Il microbioma vaginale può influenzare il rischio di aborto in vari modi, per esempio diminuisce l'abbondanza vaginale di lattobacilli e l'aumento della diversità e ricchezza della comunità batterica sono associati all'aborto spontaneo nel primo trimestre. I lattobacilli nella vagina producono acido lattico che abbassa il pH vaginale riducendo il rischio di colonizzazione da parte degli organismi patogeni.

La ricchezza microbica e la diversità delle popolazioni batteriche sono ridotte all'inizio della gravidanza, mentre rimane stabile durante la normale gravidanza con un aumento della diversità microbica prima della nascita del bambino sano.

Lo scopo del presente studio osservazionale prospettico è stato quello di confrontare la comunità batterica vaginale delle donne che hanno abortito rispetto alle donne con gravidanze sane, in particolar modo identificare i ruoli di *L. crispatus* and *L. iners* e documentare differenze nelle comunità batteriche dominanti in entrambi i gruppi di donne.

Le donne sono state reclutate tra Ottobre 2018 ed Aprile 2019 da una clinica per la gravidanza precoce e da una clinica privata a Canberra, in Australia, poiché si è visto che avevano un rischio più elevato di aborto spontaneo o esiti avversi della gravidanza rispetto alla media. Sono state incluse le donne in gravidanza nel primo trimestre e che non avevano una gravidanza extrauterina; tra i criteri di esclusione: la gravidanza di oltre 14 settimane di gestazione, la gravidanza extrauterina o l'incapacità di dare il consenso informato.

E' stato considerato aborto spontaneo l'interruzione spontanea di gravidanza prima delle 20 settimane; le donne partecipanti che hanno partorito al termine entrano a far parte dei gruppi di controllo. Attraverso l'utilizzo di questionari sono stati raccolti i dati demografici e clinici di base, sono stati richiesti dati anche sul fumo, sul consumo di alcol, integratori alimentari e consultati anche i file clinici.

Due tamponi vaginali sono stati raccolti in sequenza da ogni partecipante in condizioni sterili da parte di un operatore qualificato. Precedenti indagini hanno riferito che durante la gravidanza le comunità batteriche sono stabili nell'introito, nel punto medio e nel fornice posteriore della vagina. I tamponi sono stati de-identificati e conservati alla temperatura di 4 ° C fino all'elaborazione.

Delle 24 donne reclutate nello studio, una è stata esclusa a causa della diagnosi tardiva di gravidanza ectopica ed un'altra per dubbi relativi all'affidabilità del campione. Delle rimanenti 22 gestanti, otto (36%) hanno avuto un aborto spontaneo e 14 (64%) erano controlli di gravidanza sani. La gestazione media del campione raccolto nel gruppo di controllo e nei gruppi di aborto spontaneo è stata rispettivamente di 58 giorni e 62 giorni ($p = 0,10$).

Le caratteristiche delle donne che hanno abortito rispetto ai controlli sono riassunte nella Tabella 1.

TABLE 1 Baseline characteristics of women who miscarried compared to controls

Variables	Total population	
	Miscarriage (n = 8)	Control (n = 14)
Mean maternal age (years)	28 (23–33)	27 (23–32)
Racial background		
Caucasian	5 (62%)	10 (72%)
Negroid	0	0
Asian	2 (25%)	3 (21%)
Indigenous	0	0
Other	1 (13%)	1 (7%)
Mean gestational age at recruitment (days)	62	58
Gravidity		
1	6 (75%)	4 (29%)
>1	2 (25%)	10 (71%)
Parity		
0	6 (75%)	6 (43%)
≥1	2 (25%)	8 (57%)
Smoking history (in pregnancy)		
Yes	0 (0%)	1 (7%)
Alcohol use (in pregnancy)		
Yes	0 (0%)	1 (7%)
Risk factors (during pregnancy)		
Antibiotics	1 (12%)	0 (0%)
Urinary tract infection	0 (0%)	0 (0%)
Vaginal infection	1 (12%)	2 (14%)
Fever	0 (0%)	5 (36%)
Vaginal bleeding	5 (64%)	4 (29%)
Pelvic pain	4 (50%)	9 (64%)
Previous miscarriages		
Yes	8 (100%)	1 (7%)
Previous preterm births		
Yes	0 (0%)	2 (14%)

Le strutture dei microbiomi vaginali delle donne sane, non gravide ed in gravidanza, appartenenti a vari background razziali sono state classificate in cinque Tipi di Stati Comunitari (CST).

Nella coorte di studio, 12 donne erano nullipare e *L. crispatus* era il batterio dominante nel 50% (6/12) in queste donne, i restanti sei casi erano equamente distribuiti tra *L. gasseri* (CST II), *L. iners* (CST III) e *L. jensenii* (CST V). Al contrario, nelle donne multipare i taxa batterici più abbondanti erano distribuiti tra *L. crispatus* (CST I; 10%), *L. iners* (CST III: 30%), *L. gasseri* (CST II; 20%), taxa misti (CST IV; 20%) e *L. jensenii* (CST V: 20%). Le abbondanze relative delle quattro specie di *Lactobacillus* nel microbioma di ciascun partecipante sono mostrate nella Figura 1.

Tredici partecipanti non hanno avuto alcun precedente aborto spontaneo e nessun aborto spontaneo nello studio.

Una donna ha avuto un precedente aborto spontaneo ma nessun aborto spontaneo nello studio. Le restanti otto donne avevano sia una storia di aborto spontaneo precedente, che variava da uno a quattro aborti spontanei, sia un aborto spontaneo nello studio. Nelle donne con aborto spontaneo nello studio, *L. iners* era il batterio dominante nel 50% (4/8) dei casi. Viceversa, è stato il batterio dominante solo nel 15% (2/13) delle donne senza storia di aborto spontaneo e nessun aborto spontaneo durante lo studio. Questo risultato è simile a quello di uno studio precedente, in cui *L. iners* è stato anche osservato essere il batterio dominante nel 45% delle donne che hanno avuto due precedenti aborti spontanei ed era il batterio dominante solo nel 9,5% delle donne senza storia di aborto spontaneo.

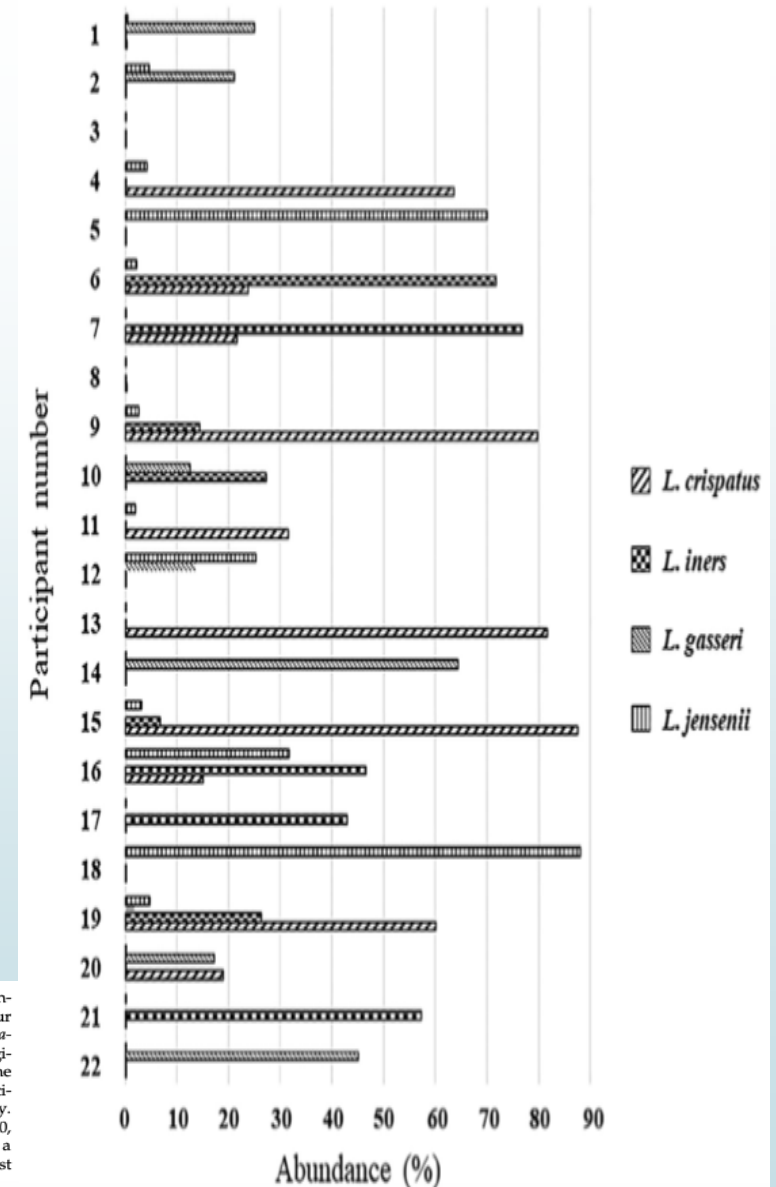


FIGURE 1 Relative abundances (%) of the four more abundant *Lactobacillus* species in the vaginal microbiomes of the 22 women who participated in the study. Women 1, 7, 8, 10, 15, 16, 17, and 21 had a miscarriage and the rest delivered at term

Tuttavia, va notato che le popolazioni erano leggermente diverse per origini, infatti nel presente studio prevaleva la caucasica con il 68% mentre nell'altro studio rappresentava il 57%; contestualmente appartenevano ad altre origini rispettivamente il 32% contro il 42% della popolazione.

L'abbondanza vaginale relativa media di *L. crispatus* e *L. iners* nelle donne che hanno partorito al termine era rispettivamente di 22,1 e 18,6; nelle donne che hanno subito un aborto spontaneo le abbondanze relative medie sono state rispettivamente di 13,7 e 18,6.

I taxa più abbondanti nelle donne che hanno partorito a termine o hanno avuto un aborto spontaneo sono mostrati nella Tabella 2.

La diversità alfa dei microbiomi vaginali delle donne che hanno abortito e dei controlli che non lo hanno fatto, così come i loro confronti sono mostrati nella Tabella 3. La diversità alfa di un campione si riferisce al numero di diversi taxa (ricchezza, d) o alle abbondanze relative di taxa diversi (evenness, J'), o al numero di taxa e la disuguaglianza tra le loro abbondanze (Indice di Shannon, H' [log_e]).

La diversità beta misura la differenza nella composizione del microbioma tra i campioni in vari ambienti.

Le analisi globali mostrano che i microbiomi erano dominati da *Lactobacillus* spp. (Tabella 2) e senza sostanziali differenze nella diversità beta associata all'aborto spontaneo.

TABLE 2 Most abundant taxa in women who delivered at term or experience miscarriage

Taxon	Relative abundance (%)	
	Term delivery	Miscarriage
<i>Lactobacillus crispatus</i>	22.1	13.7
<i>Lactobacillus iners</i>	14.4	18.7
<i>Lactobacillus gasseri</i>	9.3	5.8
<i>Lactobacillus jensenii</i>	9.3	10.2
<i>Bifidobacterium</i>	6.1	<0.1
<i>Gardnerella</i>	2.9	9.9
<i>Prevotella</i>	2.7	4.7
<i>Staphylococcus</i>	2.5	<0.1
<i>Alloscardovia</i>	2.0	<0.1
<i>Escherichia / Shigella</i>	<0.1	12.6

Tra i due gruppi di donne sono risultati significativamente diversi sia il numero totale di OTU sia la ricchezza del campione, ma non le altre misure di diversità (Tabella 3).

TABLE 3 Alpha diversity of the vaginal microbiome in women who miscarried compared to controls

	Miscarriage mean (SD)	Control mean (SD)	p-Value
Number of OTUs (<i>S</i>)	159 (82)	270 (110)	0.0004
Richness (<i>d</i>)	34 (18)	58 (24)	0.0005
Evenness (<i>J'</i>)	0.3 (0.2)	0.3 (0.1)	0.2903
Shannon index <i>H'</i> (\log_e)	1.3 (0.9)	1.8 (0.7)	0.0968

Inoltre, è stato eseguito un confronto delle abbondanze delle 10 OTU più rappresentate nelle donne che hanno abortito con quelle dei controlli. Non c'erano differenze significative nelle quattro OTU più comuni le cui concentrazioni prevalenti erano di *Lactobacillus* spp., ma c'erano differenze significative nelle successive 5-10 OTU più comuni, vale a dire *Gardnerella*, *Escherichia/Shigella*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* e *Staphylococcus* (Tabella 2).


Le analisi della varianza hanno confermato le significative differenze osservate nella composizione del microbioma delle donne che hanno abortito rispetto ai controlli (analisi a livello di OTUs, $t = 1.5787$, $p = 0.0110$, permutazioni uniche = 997).

L'OTU con differenze significative è riassunta nella Tabella 4. Erano *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Finegoldia*, *Dialister* e *Staphylococcus* (Tabella 4).

TABLE 4 Linear discriminant analysis (LDA) scores (\log_{10}) of taxa corresponding to operational taxonomic units (OTU) found in different abundances in women who miscarried and controls using LEfSe analyses

Microbial taxon	LDA score	p-Value
<i>Finegoldia</i> (OTU 019)	3.6754	0.0000
<i>Peptoniphilus</i> (OTU 020)	3.6184	0.0004
<i>Prevotella</i> (OTU 030)	3.4033	0.0077
<i>Dialister</i> (OTU 029)	3.2439	0.0000
<i>Campylobacter</i> (OTU 043)	3.1567	0.0258
<i>Corynebacterium</i> (OTU 040)	3.1485	0.0034
<i>Fusobacterium</i> (OTU 047)	3.1445	0.0004
<i>Staphylococcus</i> (OTU 010)	2.8773	0.0000

Note: The OTU number refers to their ordering by relative abundance.



In uno studio con 159 donne in gravidanza il tasso di aborto spontaneo nelle donne era del 13%. I predittori indipendenti dell'aborto spontaneo precoce erano l'endometrite cronica, la dominanza di *L. iners* nella microflora vaginale e la prevalenza di *non-Lactobacillus* spp. nella microscopia dei preparati vaginali. La dominanza di *L. crispatus* era un fattore protettivo significativo dell'aborto spontaneo tardivo.

Studi precedenti hanno mostrato associazioni tra i batteri identificati in questo studio come più abbondanti nelle donne che hanno abortito o hanno avuto complicazioni di gravidanza.

Finegoldia magna è la specie tipo del genere *Finegoldia*; è una delle specie associate alle popolazioni batteriche di CST IV più frequentemente osservate nelle donne nere ed ispaniche; è inoltre stata associata ad ascessi della ghiandola di Bartholin.

Il genere *Prevotella* è stato trovato per essere presente ad una maggiore incidenza nel microbiota vaginale di donne che hanno avuto aborti ricorrenti rispetto a individui sani.

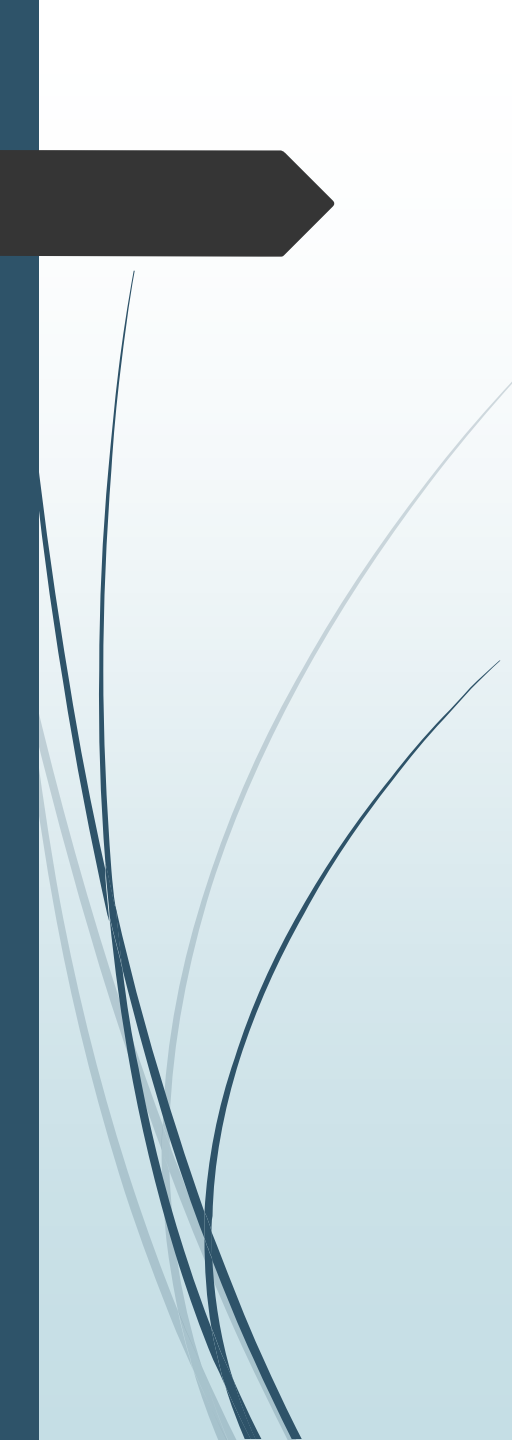
Un altro studio ha scoperto che *Campylobacter fetus*, una specie zoonotica presente principalmente nei bovini e negli ovini, viene trasmessa per via orale e può provocare infezioni disseminate che, se si verifica in una donna incinta, può causare infezione perinatale, placentite o aborto.

I taxa di *Corynebacterium aurimucosum* possono colonizzare il tratto genitale femminile e sono stati correlati a complicazioni durante la gravidanza come aborto spontaneo tardivo e parto pretermine.

Fusobacterium è stato collegato con parto pretermine, corioamnionite, morte del feto e sepsi neonatale mediante diffusione verticale originata dall'infezione parodontale.

Le spp. *Lactobacillus* sembrano svolgere un ruolo protettivo nel microbiota vaginale all'inizio della gravidanza e quelli i cui microbiomi erano stati impoveriti di *Lactobacillus* spp. mostravano una maggiore colonizzazione da parte di potenziali agenti patogeni come le specie *Peptoniphilus*, *Prevotella* e *Dialister*.

Queste ultime specie batteriche hanno dimostrato di causare una sovraregolazione della metalloproteinasi e dell'espressione di citochine proinfiammatorie, con conseguente aumento del rischio di aborto spontaneo, morte del feto e parto pretermine.



Un punto di forza di questo studio è rappresentato dalle rigorose misure impiegate per garantirne la qualità che includevano il doppio tampone, la rimozione dei contaminanti del kit di estrazione del DNA ed il raggruppamento gerarchico dei doppi tamponi. Una limitazione del lavoro era la piccola dimensione del campione, considerata la difficoltà nell'ottenere il consenso prospettico per i tamponi di ricerca da donne incinte molto stressate con una storia di aborto spontaneo.

Nonostante ciò, è stata identificata una potenziale relazione tra la composizione del microbioma vaginale e l'aborto spontaneo, anche se saranno necessari studi più ampi per stabilire un effetto causale più chiaro. Inoltre, in accordo con il lavoro precedente, è stato riconosciuto l'effetto della parità di gravidanza sull'aborto spontaneo ed i taxa specifici erano correlati all'aborto. Tutti questi risultati contribuiscono a fornire una base per le diagnosi in cui la determinazione della composizione della flora microbica vaginale servirebbe come strumento per gli interventi nelle donne incinte a rischio di aborto. Quando si arriverà a stabilire un chiaro legame tra microbioma vaginale ed aborto spontaneo, allora gli interventi sul microbioma potrebbero essere utilizzati per migliorare i risultati clinici.




SELEZIONE DALLA LETTERATURA

When killers become thieves: Trogocytosed PD-1 inhibits NK cells in cancer Effect of Melatonin on Thrombosis, Sepsis and Mortality Rate in COVID-19 Patients

Hasim et al., Sci. Adv. 8, eabj3286 (2022), 13 April 2022

A cura di Sabrina Capodifoglio



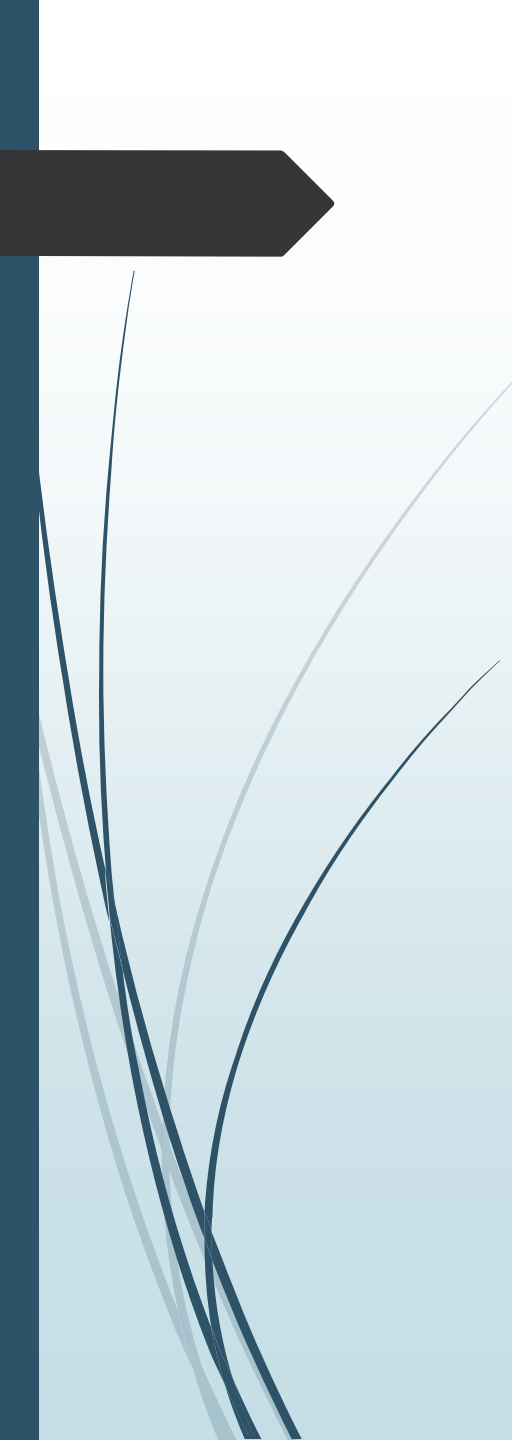
In questo studio viene posta l'attenzione sul fenomeno della trogocitosi, un trasferimento intercellulare di membrane che porta all'acquisizione di proteine che altrimenti non sarebbero espresse endogenamente dalla cellula. Ne sono un esempio le cellule Natural Killer (NK), che acquisiscono proteine virali dalle cellule infette o antigeni cancerosi da cellule tumorali, influenzando così la risposta della cellula accettante. È in questo processo che le NK, così come le CD8+, acquisiscono il recettore del checkpoint PD-1.

È stato recentemente reso noto da un precedente studio effettuato da J. Hsu e coll. (Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade. *J. Clin. Invest.* 128,4654–4668) del 2018, che le NK vengono soppresse dal recettore del checkpoint PD-1 e che contribuiscono all'efficacia terapeutica del blocco di PD-1/L1 nei modelli di cancro nel topo.

I risultati del presente studio indicano la presenza di PD-1 sulla superficie delle NK e considerando l'elevata attività di trogocitosi delle stesse cellule, viene dimostrato che le NK acquisiscono PD-1 direttamente dalle cellule tumorali. Per dimostrare questa ipotesi sono state utilizzate cellule RMA, che derivano dalla trasformazione di cellule T murine, e che esprimono alti livelli di PD-1 oltre al marcatore Thy-1.1.

Ne emerge che in assenza di cellule tumorali, i linfociti non si sono marcati per PD-1 o Thy-1.1. Diversamente, invece, è accaduto nel momento in cui i linfociti sono stati incubati con le cellule RMA. Le NK, le cellule T e B per entrambe le tipologie di topi (Pdc1+/+ e Pdc1-/-) hanno mostrato una marcatura per l'espressione di PD-1, indicando così che la sua natura non è endogena ma bensì acquisita dalle cellule tumorali in queste condizioni.

Risultati coerenti sono stati ottenuti utilizzando le NK isolate da topi Pdc1+/+ o Pdc1-/- (di purezza pari al 90%), in cui indipendentemente dall'espressione di PD-1 sulle cellule tumorali, sulla loro stessa superficie è stato rilevato in abbondanza Thy-1.1. Si è così dimostrato che l'acquisizione di PD-1 e Thy-1.1 è strettamente correlata alle NK, suggerendo che il loro trasferimento sia parte di un fenomeno unico.




Si è proseguito andando a studiare se il fenomeno della trogocitosi fosse responsabile del trasferimento di PD-1. Le NK sono così state pretrattate con sodio azide o antimicina A, inibitori della sintesi di ATP, o con latruncolina A, che agisce bloccando la polimerizzazione dell'actina. In entrambi i casi si è avuta una forte riduzione di PD-1 e dell'acquisizione di Thy-1.1.

Infine, pretrattando le NK con Actinomicina D (che ne va a bloccare la trascrizione) non si è verificata nessuna colorazione delle cellule per PD-1, andando così a dimostrare che la presenza delle PD-1 sulla loro superficie non è di natura endogena. Il trasferimento delle proteine per mezzo della trogocitosi è un fenomeno mediato dal trasferimento dei lipidi di membrana. Infatti il trasferimento di PD-1 dalle cellule tumorali è un fenomeno associato all'acquisizione dei lipidi, come rilevato dagli esperimenti effettuati sulle NK co-coltivate con cellule RMA precedentemente marcate con il colorante CellVue, che si intercala nelle regioni lipidiche della membrana cellulare.

Si può quindi apprezzare come le NK sono diventate fortemente positive al colorante e come la colorazione di PD-1 sia abbondante sulle NK che hanno acquisito i lipidi dalle cellule tumorali.

Data l'alta espressione dei membri della famiglia dei recettori SLAM, importanti nella regolazione dell'attivazione di diverse cellule immunitarie, e considerando che PD-1 è stato trogocitato dai linfociti implicati sia nell'immunità innata sia in quella adattiva, è stato ipotizzato che i recettori SLAM promuovano la trogocitosi di PD-1. Per testare questa ipotesi, sono stati coltivati splenociti da topi in cui l'intero locus SLAM è stato eliminato, poi sono stati valutati PD-1 e la colorazione di Thy-1.1 sui linfociti NK, T e B. Coerentemente con l'ipotesi, le NK dei topi carenti di SLAM non sono riuscite ad acquisire PD-1 dalle cellule RMA. Non solo si manifesta una carenza nell'acquisizione del PD-1, ma più in generale, le cellule NK carenti di SLAM hanno fallito l'esecuzione della trogocitosi con le cellule tumorali, come rivelato dalla mancanza di Trasferimento Thy-1.1. Oltre alle cellule NK, anche le cellule T e B carenti di SLAM hanno mostrato una trogocitosi ridotta, confermando che i recettori SLAM sono mediatori chiave per la trogocitosi tra cellule immunitarie e cellule leucemiche.




Successivamente sono stati effettuati studi in vivo per determinare se le NK attivate acquisiscono PD-1 dalle cellule tumorali.

Nei topi *Pdcd1*^{+/+} o *Pdcd1*^{-/-} sono state iniettate cellule RMA o RMA-*Pdcd1*^{-/-}, esprimenti Thy-1.1 e nel momento in cui i tumori hanno raggiunto i 300 mm³ sono state analizzate le colorazioni di PD-1. In tutte le coorti di topi si può vedere come le NK sono colorate intensamente per Thy-1.1. Infatti sono stati rilevati livelli particolarmente alti di PD-1 presenti sulla superficie delle NK sia nei topi *Pdcd1*^{+/+} che *Pdcd1*^{-/-}.

Inoltre coerentemente con gli esperimenti ex vivo, si è dimostrato come anche in vivo i recettori SLAM siano importanti driver nella trogocitosi. Infatti i livelli di PD-1 e Thy-1.1 risultano bassi nelle NK carenti di SLAM.

Si è dimostrato che le cellule tumorali carenti di PD-1 hanno ridotte capacità di formare tumori ectopici poiché non riescono a inibire le NK tramite il trasferimento di PD-1. Trattando topi carenti di PD-1, iniettati con cellule RMA-S-Pd11 con un anticorpo che blocca PD-1 (RMP1-14), è stata osservata una ridotta crescita tumorale. Inoltre è stato confermato che solo le NK, e nessun'altra componente della risposta immunitaria, sono state inibite dal PD-1 derivato dal tumore. Il trattamento con anticorpi anti PD-1 silenti per Fc hanno ritardato la crescita dei tumori che esprimono PD-1, indicando che l'effetto terapeutico degli anticorpi non è dovuto al meccanismo di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC).





É stato quindi dimostrato che il fenomeno della trogocitosi è uno dei principali meccanismi attraverso cui PD-1 viene localizzato sulla superficie delle cellule immunitarie e che i recettori SLAM sono importanti regolatori della funzione immunitaria e ubiquitariamente espressi non solo dalle stesse cellule NK. La constatazione che gli SLAM promuovono il trasferimento di PD-1 dal tumore alle cellule immunitarie richiede la considerazione della trogocitosi come un'importante variabile biologica nella progettazione della monoterapia o della terapia combinata, mirata a questi recettori.

Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a crfv@aslteramo.it



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it