Potențialul terapeutic al lizatelor bacteriene: aplicaţii și perspective de viitor
The therapeutic potential of bacterial lysates: applications and future perspectives

Diana Mihaela Alexandru[1,*], Diana Larisa Ancuţa[2]

1. Universitatea de Ştiinţe Agronomice şi Medicină Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, Bucureşti, România
2. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino”, Bucureşti, România

*Corresponding author: albu.dm@gmail.com

Cuvinte cheie: *lizate bacteriene, agenţi imunomodulatori, infecţii respiratorii, imunoterapia*
Keywords: *bacterial lysate, immunomodulatory agents, respiratory infections, immunotherapy*

Rezumat

Utilizarea lizatelor bacteriene în terapie a câștigat avânt datorită capacității lor de a modula răspunsurile imune ale gazdei. Aceste preparate, derivate din liza celulelor bacteriene, conțin componente antigenice care stimulează atât imunitatea înnăscută, cât și cea adaptativă. În ciuda aplicațiilor lor clinice în patologii infecţioase, alergice şi oncologice, mecanismele moleculare care stau la baza eficacității lor rămân subexplorate. Acest articol trece în revistă înțelegerea actuală a lizatelor bacteriene, concentrându-se pe aplicațiile lor terapeutice și pe direcțiile viitoare de cercetare.

Abstract

The use of bacterial lysates in therapy has gained momentum due to their ability to modulate host immune responses. These preparations, derived from bacterial cell lysis, contain antigenic components that stimulate both innate and adaptive immunity. Despite their clinical applications in infectious, allergic, and oncological pathologies, the molecular mechanisms underlying their efficacy remain underexplored. This article reviews the current understanding of bacterial lysates, focusing on their therapeutic applications and future research directions.

Introducere

Lizatele bacteriene (LB) au ieşit în evidenţă ca agenți imunomodulatori cu aplicații largi în medicină.

Derivate din liza celulelor bacteriene, aceste preparate conțin un amestec de componente bacteriene, inclusiv proteine, lipopolizaharide și ADN, care interacționează cu sistemul imunitar al gazdei pentru a îmbunătăți răspunsurile atât înnăscute, cât și adaptative.

Din punct de vedere clinic, lizatele bacteriene şi-au demonstrat eficacitatea în gestionarea infecțiilor (în special la nivelul tractului respirator), îmbunătățirea răspunsurilor la vaccin și atenuarea reacţiilor alergice. Interacțiunea sistemului imunitar cu componentele microbiene a fost esențială în modelarea abordărilor terapeutice ale bolilor infecțioase și legate de sistemul imunitar.

În ciuda utilizării lor îndelungate, mecanismele precise prin care lizatele bacteriene își exercită efectele rămân un subiect de cercetare în curs [24].

Lizatele bacteriene reprezintă un amestec format din antigene obţinute din liza bacteriilor dintr-o cultură, care ulterior este liofilizat prin procedee mecanice sau chimice şi amestecat cu excipienţi pentru a fi tabletat.

Procedura chimică de liofilizare implică folosirea substanţelor cu pH alcalin, însă acestea pot să denatureze fracţiunea proteică

şi să reducă capacitatea imunogenă. Astfel, este preferată metoda mecanică de obţinere, întrucât păstrează structura antigenelor [1].

Lizatele bacteriene au fost introduse în protocoale terapeutice încă din 1970, însă în prezent utilizarea lor aduce noi beneficii, demonstrându-se că pot reprezenta o alternativă utilă în locul administrării antibioticelor [13,22].

Studiile au arătat că LB-urile sunt imunostimulatori eficienți, declanșând răspunsuri specifice ale sistemului imunitar, motiv pentru care se folosesc fie preventiv, fie cu scop curativ în mai multe infecţii bacteriene sau virale [21].

Cel mai des au fost utlizate cu succes lizatele pentru infecţii ale tractului respirator sau în tratamentul bolii pulmonare obstructive [11,21].

În ultimele decenii, diferite studii care investighează LB-urile au arătat, de asemenea, efectul lor benefic în prevenirea și terapia dermatitei atopice, rinitei alergice şi astmului la copii şi adulţi [12].

De-a lungul timpului lizatele bacteriene s-au dovedit a fi eficiente mai ales la pacienţii geriatrici şi la copiii. La aceste două categorii de pacienţi sunt alese protocoale terapeutice care includ produse care au la bază agenţi microbieni inactivaţi, pentru creşterea reactivităţii imunitare.

La copii, răspunsul în anticorpi la contactul cu virusuri sau bacterii nu este cel aşteptat deoarece sistemul imunitar nu este pe deplin dezvoltat. De asemenea, şi în cazul vârstnicilor răspunsul imunitar nu este prompt şi adecvat deoarece aceştia au un sistem imunitar senescent [1].

În prezent, în statele membre ale UE există autorizații de punere pe piață pentru utilizarea în afecțiuni respiratorii pentru opt medicamente care conțin șase combinații diferite de lizate de tulpini bacteriene.

Medicamentele au diferite denumiri în statele membre, însă cele mai cunoscute sunt Ismigen, Broncho-Vaxom, Ribomunyl, Luivac, Lantigen B [7].

De obicei, aceste produse conţin amestecuri de mai multe specii bacteriene, cel mai frecvent responsabile de inflamațiile tractului respirator, inclusiv *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Haemophilus cactus, Influenzae pneumoniae* și *Nemonise*, compoziţia în funcţie de produs fiind sistematizată în figura 1 [13].

Scopul acestui scurt review este de a oferi o imagine de ansamblu asupra mecanismelor moleculare şi imunomodulatoare ale lizatelor bacteriene, a aplicaţiilor lor terapeutice şi a perspectivelor viitoare, subliniind potenţialul lor în medicina personaliată.

	Ismigen	Luivac	Broncho-Vaxom	Ribomunyl
Staphylococcus aureus	X	X	X	–
Streptococcus pneumoniae	Xtype 1, 2, 3, 5, 8, 47	X	X	X
Streptococcus pyogenes	X	X	X	X
Streptococcus viridans	X	Streptococcus mitis	X	–
Moraxella catarrhalis	X	X	X	–
Haemophilus influenzae	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	X	X	X	X
Klebsiella ozaenae	X	–	X	–

Figura 1. Compoziția lizatelor bacteriene utilizate în prevenirea infecțiilor tractului respirator. (Sursa: Jurkiewicz şi Zielnik-Jurkiewicz, 2018)

Mecanismul de acţiune al lizatelor bacteriene

Declanșarea răspunsului imun în urma administrării de lizate bacteriene se realizează prin recunoașterea particulelor de antigen de către receptorii celulari specifici (TLR - Toll Like Receptors) exprimați pe

suprafața membranei monocitelor și macrofagelor.

Acestea din urmă, sunt activate și induc diferențierea CD, rezultând stimularea limfocitelor T, în special a limfocitelor T helper [1,19].

LB-urile pot activa chiar și limfocitele B care prin diferențiere generează anticorpi specifici IgA, aceşti anticorpi fiind primii care acționează împotriva bacteriilor [15].

Ca rezumat al mecanismului de acțiune al LB se poate sugera că acestea sunt capabile de a genera răspunsuri în celulele imunocompetente prin activare celulară directă, prin stimularea celulelor imunoefectoare sau prin producerea de citokine și diferite căi de semnalizare [1,23].

Este necesară activarea atât a căilor imunologice nespecifice, cât și a celor specifice pentru ca lizatele bacteriene să își exercite impactul imun.

Activarea mecanismelor nespecifice (sistemul imunitar înnăscut) implică transmiterea semnalului de către TLR-uri (TLR-2/TLR-6, TLR-9 și TLR-7/TLR-8), o creștere a chimiotaxiei, precum și a activității citotoxice și fagice a fagocitelor, o creștere a activității celulelor natural killer, activare de CD împreună cu o proliferare a capacității lor de prezentare a antigenului și o migrare crescută în tractul respirator.

Activarea unor mecanisme specifice (sistemul imunitar dobândit) este marcată de o concentrație crescută de imunoglobuline (Ig) A și anticorpi IgG, creșterea activității celulelor T și capacitatea de a activa alte mecanisme specifice (activarea celulelor T și B), activarea celulelor B (CCL2, CCL3, CCL20, CCL22, BAFF, IL-6 și APRIL) și activitate crescută a celulelor T reglatoare CD4+ CD25+ Foxp3+ [18]. (Fig. 2)

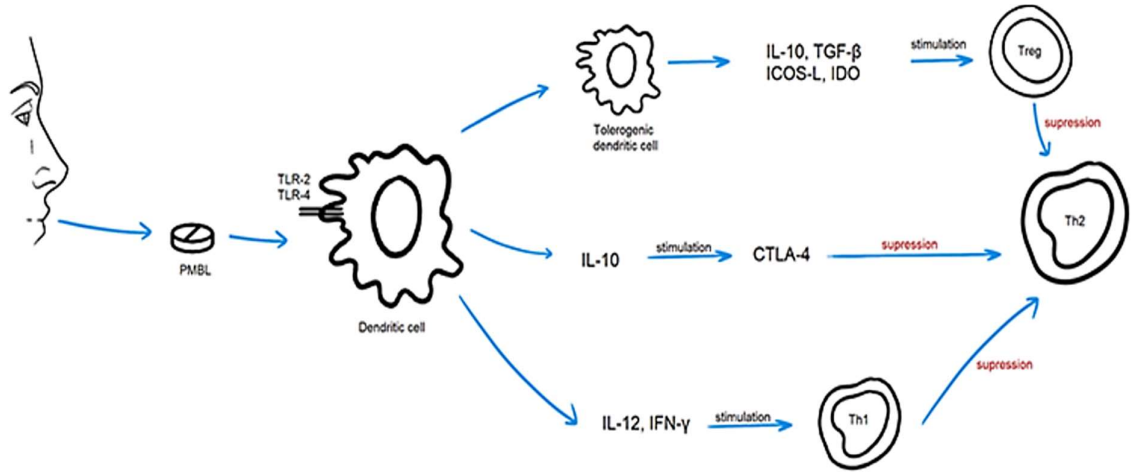

Figura 2. Mecanismul de acțiune al lizatelor bacteriene. (Sursa: Janeczek şi col., 2022)

În terapia cancerului, activarea și stimularea celulelor NK și a macrofagelor folosind produse bacteriene au indicat capacitatea de a corecta inadecvarea micromediului tumoral imunosupresor.

Activarea clasică a macrofagelor, care este asociată cu IL-12 ridicat și IL-10 scăzut, de către produsele bacteriene poate compensa efectele protumorale asociate tumorii.

IL-10 reglează în mod eficient citokinele proinflamatorii, inclusiv IL-1, IL-6 și TNF-α, deși acțiunile sale nu se limitează doar la acești mediatori.

De fapt, IL-10 inhibă, de asemenea, sinteza substanțelor chemotactice precum IL-8 și chemokinele care pot atrage mai multe leucocite la locul inflamației [18]. (Fig. 3).

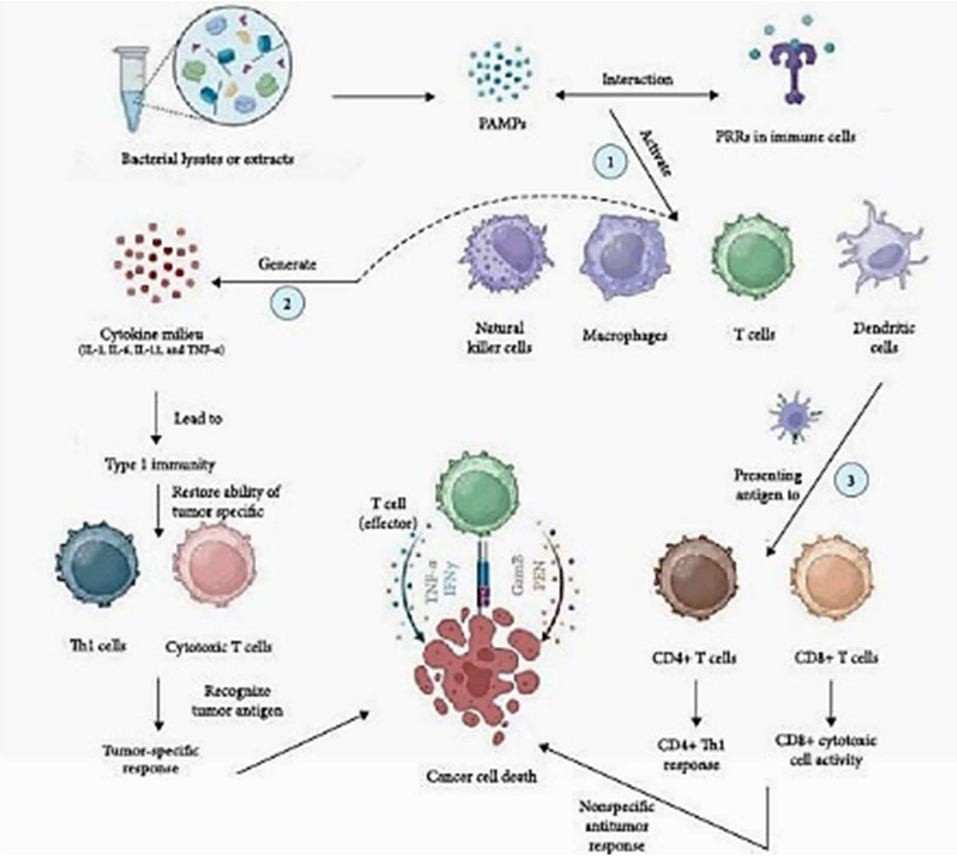

Figura 3. Modul de acțiune al lizatelor bacteriene în imunoterapiei cancerului. (Sursa: Rahman şi col., 2024)

Aplicaţii clinice ale lizatelor bacteriene

Utilizarea LB-urilor în infecţii respiratorii

Beneficiile și eficacitatea lizatelor bacteriene în prevenirea infecțiilor bacteriene recurente au fost confirmate în numeroase studii clinice.

Rezultatele analizelor sugerează un potențial semnificativ pentru utilizarea redusă a antibioticelor în infecțiile recurente ale tractului respirator, în special la copii [13].

Meta-analiza efectuată de Del-Rio-Navarro şi col. a arătat că, comparativ cu placebo, lizatele bacteriene au redus incidența infecțiilor tractului respirator cu 41,21% [6].

Schaad şi col. au demonstrat că eficacitatea prevenirii infecțiilor tractului respirator a fost cu atât mai mare cu cât a fost incidența infecțiilor, confirmând astfel o mai bună eficacitate a lizatelor bacteriene la pacienții care suferă de recidive mai frecvente.

Reducerea ratei de incidență a fost cu 35,5% comparativ cu placebo [20].

Gutierrez-Tarango și Berber au observat că lizatele bacteriene nu numai că au redus incidența inflamațiilor tractului respirator, dar au și scurtat durata infecțiilor și au redus numărul de cure de antibiotice [9,13].

Cai şi col. au investigat în studiile sale efectul adăugării unor produse pe bază de lizate bacteriene în terapia tuberculozei pulmonare.

Progresia bolii în urma infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* este strâns asociată cu răspunsul imun al gazdei, marea majoritate a pacienților cu tuberculoză având o funcție imunitară redusă. Imunoterapiile pot regla sistemul imunitar la pacienții cu infecție tuberculoasă latentă sau boală activă,

rezultând un control mai bun al replicării *Mycobacterium tuberculosis*.

Dovezile prezentate în studiul său privind beneficiul lizatelor bacteriene la pacienții cu tuberculoză sunt încurajatoare, oferind un prognostic mai bun [4, 24].

Meta-analizele efectuate de Troiano şi col. şi de Huang şi col., privind utilizarea lizatelor bacteriene în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) a demonstrat că acestea contribuie semnificativ la reducerea numărului mediu de exacerbări BPOC dar şi a numărului de zile de tratament cu antibiotice.

Astfel, lizatele bacteriene ar putea evita utilizarea excesivă a antibioticelor și impicit, instalarea şi dezvoltarea fenomenului de rezistența la antibiotice [5,11, 22].

Utilizarea LB-urilor în afecţiuni alergice

Han și colab. au studiat efectul imunomodulator al unor lizate bacteriene asupra rinitei alergice la șoareci și au stabilit faptul că produsele pe bază de lizate bacteriene pot reprezenta un candidat ieftin şi util în prevenirea rinitei alergice [10].

Meng și colab. au observat că produsul OM-85, pe bază de lizate bacteriene, ar putea atenua rinita alergică persistentă la pacienți prin îmbunătățirea echilibrului citokinelor Th1/Th2 al mucoasei nazale [17].

Rezultatele studiului efectuat de Banche şi col. privind utilizarea LB-urilor în rinita alergică, au arătat o atenuare semnificativă a simptomelor în grupul la care s-au folosit lizatele, prezentând scăderea congestiei nazale, a rinoreei și a simptomelor oculare [2,14].

În 2015, Lu și colab. au prezentat rezultatele unui studiu pe care l-au efectuat pentru a evalua eficienţa unor lizate bacteriene combinate cu tratamentul convențional asupra astmului la copii, evidenţiind eficienţa LB-urilor în reducerea frecvenţei atacurilor de astm [14,16].

Studiul efectuat de Emeryk şi col. a indicat, de asemenea, o reducere semnificativă a frecvenței și duratei exacerbărilor astmului și a utilizării medicamentelor de calmare în grupul la care s-au folosit LB-urile, față de grupul placebo [8,14].

În 2017, Bodemer şi col. au efectuat un studiu privind eficacitatea clinică a unor lizate bacteriene în tratamentul dermatitei atopice.

Rezultatele lor au confirmat eficacitatea LB, pacienții din grupul de observare având semnificativ mai puține erupții noi [3].

Utilizarea LB-urilor în afecţiuni neoplazice

Numeroase studii sugerează că lizatele bacteriene pot acționa ca adjuvanți, sporind eficacitatea vaccinurilor antitumorale.

Capacitatea lor de a stimula celulele dendritice și de a promova răspunsurile celulelor T citotoxice, le face candidați promițători pentru imunoterapie împotriva cancerului.

Mai multe extrace ce conţin lixate bacteriene sunt explorate în afecţiunile neoplazice datorită faptului că acestea îmbunătățesc sistemul imunitar al pacientului și capacitatea de a răspunde la celulele tumorale, limitând și prevenind dezvoltarea și răspândirea tumorii [18].

Discuţii şi perspective viitoare

Pe măsură ce știința fundamentală, tehnologia și cercetarea clinică avansează, lizatele bacteriene se vor impune progresiv ca produse inovatoare pentru combaterea cancerului și a altor boli infecțioase.

Investigaţiile ulterioare vor permite înţelegerea pe deplin a mecanismului de acţiune şi vor dezvălui probabil cum funcționează imunoterapia cu lizate bacteriene, inclusiv modul în care constituenții bacterieni controlează răspunsurile imune.

Acest lucru va accelera dezvoltarea unor medicamente mai concentrate şi mai eficiente [18].

Cu toate că numeroase cercetări au demostrat eficacitatea lizatelor bacteriene în diferite patologii, se consideră că există o nevoie urgentă de studii de înaltă calitate și cu dimensiuni mari ale eșantionului privind utilizarea clinică a LB-urilor cu diferite compoziții de antigen bacterian.

De asemenea, sunt necesare cercetări care să prezinte diferite metode de preparare, căi de administrare şi dozare [14].

Deși în ultimii ani s-a înregistrat o creștere a frecvenței studiilor clinice care utilizează lizate bacteriene, datele privind includerea acestora în terapeutică rămân limitate.

Totuşi, beneficiile ce ţin de eficacitatea clinică şi siguranţa adăugării LB-urilor la terapiile standard sunt motive evidente pentru continuarea cercetărilor în acest domeniu [12].

Concluzii

Lizatele bacteriene constau în fragmente derivate din celule bacteriene lizate şi reprezintă o clasă unică de imunostimulatori capabili să sporească imunitatea gazdei.

Deşi iniţial au fost folosite doar în prevenirea și tratamentul infecțiilor respiratorii recurente, aplicațiile lor clinice s-au extins în managementul alergiilor și imunoterapia cancerului.

Eficacitatea LB-urilor este susţinută de studiile care demonstrează capacitatea acestora de a activa imunitatea înnăscută şi adaptativă, atunci când sunt introduse în schema de tratament.

Lizatele bacteriene sunt imunomodulatori versatili în mai multe domenii medicale, de la infecţii la cancer, însă pentru a-şi realiza pe deplin potenţialul sunt necesare mai multe cercetări care să abordeze provocările legate de standardizare şi terapeutică.

Bibliografie

1. **Ancuţa, D.L. (2024).** Osteointegrarea implantului dentar pe model experimental animal de parodontită și evaluarea eficienței medicației antirespingere. Teză de doctorat, Conducător Ştiinţific: Prof. Univ. Dr. Maria Crivineanu, Scoala doctorală de Medicină Veterinară Bucureşti.
2. **Banche, G., Allizond, V., Mandras, N., Garzaro, M., Cavallo, G.P., Baldi, C., Scutera, S., Musso, T., Roana, J., Tullio, V., Carlone, N.A., Cuffini, A.M.** (2007). Improvement of Clinical Response in Allergic Rhinitis Patients Treated With an Oral Immunostimulating Bacterial Lysate: In Vivo Immunological Effects. *Int J Immunopathol Pharmacol,* 20(1):129–38. doi: 10.1177/039463200702000115.
3. **Bodemer, C., Guillet, G., Cambazard, F., Boralevi, F., Ballarini, S., Milliet, C., Bertuccio, P., La Vecchia, C., Bach, J.F., de Prost, Y.** (2017). Adjuvant Treatment With the Bacterial Lysate (Om-85) Improves Management of Atopic Dermatitis: A Randomized Study. *PLos One,* 12(3):e0161555. doi: 10.1371/journal.pone.0161555.
4. **Cai, Q.S., Zhu, M., Chen, Y.Y., Xia, Q., Sun, Y.P.** (2018). Study on the effect of short course chemotherapy combined with broncho-vaxom on the prognosis of new smear positive pulmonary tuberculosis patients. *Chin J Prim Med Pharm*, 25:87-91. doi: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2018.01.023.
5. **Cristina, R.T.** (2023). Despre: antibiorezistenţa în medicina Veterinară. *Veterianry Drug*, 17(2), 3-8.
6. **Del-Rio-Navarro, B.E., Espinosa Rosales, F., Flenady, V., Sienra-Monge, J.J.** (2006). Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev,* 18;(4):CD004974. doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
7. **EMEA Committee**, Bacterial lysates EMEA-H-A-31-1465, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/bacterial-lysate-medicines-article-31-referral-annex-iii_en.pdf
8. **Emeryk, A., Bartkowiak-Emeryk, M., Raus, Z., Braido, F., Ferlazzo, G., Melioli, G.** (2018). Mechanical Bacterial Lysate Administration Prevents Exacerbation in Allergic Asthmatic Children-The Eolia Study.

Pediatr Allergy Immunol, 29(4): 394–401. doi: 10.1111/pai.12894.

9. **Gutierrez-Tarango, M.D., Berber, A.** (2001). Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*, 119: 1742–1748.
10. **Han, L., Zheng, C.P., Sun, Y.Q., Xu, G., Wen, W., Fu, Q.L.** (2014). A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy*, 28:110-116. doi: 10.2500/ajra.2013.27.4021.
11. **Huang, Y., Pei, Y., Qian, Y., Yao, Z., Chen, C., Du, J., Shi, M., Zhou, T.** (2022). A Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne),* 9:877124. doi: 10.3389/fmed.2022.877124.
12. **Janeczek, K., Kaczyńska, A., Emeryk, A., Cingi, C.** (2022). Perspectives for the Use of Bacterial Lysates for the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *J Asthma Allergy,* 15:839-850. doi: 10.2147/JAA.S360828.
13. **Jurkiewicz, D., Zielnik-Jurkiewicz, B.** (2018). Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol.,* 72(5):1-8. doi: 10.5604/01.3001.0012.7216.
14. **Kaczynska, A., Klosinska, M., Janeczek, K., Zarobkiewicz, M., Emeryk, A.** (2022). Promising Immunomodulatory Effects of Bacterial Lysates in Allergic Diseases. *Front Immunol,* 13:907149. doi: 10.3389/fimmu.2022.907149.
15. **Lanzilli, G., Falchetti, R., Tricarico, M., Ungheri, D., Fuggetta, M.P.** (2005). In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 18(2): 245–254.
16. **Lu, Y., Li, Y., Xu, L., Xia, M., Cao, L.** (2015). Bacterial Lysate Increases the Percentage of Natural Killer T Cells in Peripheral Blood and Alleviates Asthma in Children. *Pharmacology*, 95 (3-4):139–44. doi: 10.1159/000377683.
17. **Meng, Q., Li, P., Li, Y., Chen, J., Wang, L., He, L., Xie, J., Gao, X.** (2019). Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa. *Rhinology*, 57(6):451-459. doi: 10.4193/Rhin19.161.
18. **Rahman, M.M., Grice, I.D., Ulett, G.C., Wei, M.Q.** (2024). Advances in Bacterial Lysate Immunotherapy for Infectious Diseases and Cancer. *J Immunol Res,* 2024:4312908. doi: 10.1155/2024/4312908.
19. **Rozy, A., Chorostowska-Wynimko, J.** (2008). Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol.,* 76(5):353-9.
20. **Schaad, U.B.** (2010). OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J. Pediatr,* 6, 1: 5–12.
21. **Suárez, N., Ferrara, F., Rial, A., Dee, V., Chabalgoity, J.A.** (2020). Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*, 8:545. doi: 10.3389/fbioe.2020.00545.
22. **Troiano, G., Messina, G., Nante, N.** (2021). Bacterial lysates (OM-85 BV): a cost-effective proposal in order to contrast antibiotic resistance. *J Prev Med Hyg*, 62(2): E564-E573. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1734. Erratum in: J Prev Med Hyg. 2021 Sep 15;62(3):E790-E792. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.3.1734.
23. **Villa, E., Garelli, V., Braido, F., Melioli, G., Canonica, G.W.** (2010). May we strengthen the human natural defenses with bacterial lysates?. *The World Allergy Organization journal,* 3(8 Suppl), S17–S23.
24. **Zhu, L.L., Wang, Y.H., Feng, J.H., Zhou, Q.** (2024). Oral Bacterial Lysate OM-85: Advances in Pharmacology and Therapeutics. *Drug Des Devel Ther,* 18:4387-4399. doi: 10.2147/DDDT.S484897.