



**C'è un rischio di creare reazioni autoimmuni nei sani con l'AHCC? Papion è controindicato nelle patologie autoimmuni, ad esempio con pregresso linfoma non-Hodgkin?**

La letteratura non segnala alcun caso di associazione tra sviluppo di una patologia autoimmune in un pregresso sano legata all'uso dell'AHCC. Ovviamente con una patologia autoimmune già in corso è buon senso non andare a stuzzicare e rinforzare una risposta immunitaria con **PAPION**. In decenni di utilizzo in moltissime nazioni diverse non è comunque stato evidenziato nessun report che dica qualcosa di diverso, e anche dal punto di vista dei dati pubblicati nel soggetto volontario sano a cui è stato somministrato più volte AHCC, non si osserva quasi nemmeno lo sviluppo di una risposta immunitaria, se non fosse per una piccola attività delle cellule presentanti l'antigene come le cellule dendritiche. Al contrario, il segnale immunitario è fortemente sviluppato in un ospite che sta portando una richiesta di risposta immunitaria, come nel caso di infezione virale, batterica, o ancor più di tutti in caso di tumore.

**La posologia di Papion è 3 grammi al giorno, ossia 6 capsule? La compliance ne risente?**

Sarebbero 2 capsule 3 volte nell'arco della giornata, del resto noi dobbiamo dare una posologia che sappiamo essere terapeuticamente efficace. Ci sono alcuni pazienti in cui l'eliminazione della lesione con i metodi più sofisticati, più corretti, non determina l'eliminazione della malattia per il futuro, cioè esiste una persistenza del problema, proprio perché è lo stato immunologico di quella persona che è inficiato. Di fronte a questi casi, Papion è una chance importantissima e, con ampia letteratura, ha dimostrato efficacia in tantissime altre patologie oltre l'HPV. In più, non sarebbe l'unico caso di terapia eradicante in cui la posologia è elevata, basti pensare al Pylera per l'eradicazione dell'*E. pylori* in cui si devono prendere 16-18 compresse al giorno. Ovviamente tutto è in base a quella che poi è la risposta: in cambio della "sopportazione" di una posologia di questo tipo il paziente ha un alto tasso di eradicazione del virus.

**Una paziente under-25, partita con una LSIL, vaccinata, conizzata e ancora persistente dopo un anno ad HPV 16. Può essere questa una paziente Papion?**

Questa è una paziente **PAPION**. In casi particolari come questo la situazione è sicuramente espressione di una compromissione immunologica, in quanto è una paziente non responder a tutti gli effetti, perché di fatto non ha risposto neanche al vaccino. Oggi noi sappiamo che le linee guida ci consigliano di fare la vaccinazione dopo l'intervento di conizzazione, proprio perché riduce le recidive del 50%. Non c'è una contrapposizione di risposta immunologica tra Papion e il vaccino, quindi le cose si possono benissimo associare. La letteratura sull'AHCC ci dice che l'utilizzo di 3g al giorno si arriva ad avere una negativizzazione del 67% delle infezioni.

**Cosa ne pensate della mancanza di risposta quando c'è RNA messaggero positivo?**

L'RNA messaggero è molto utilizzato ma è anche molto controverso, nel senso che è espressione della tendenza che ha il virus ad immortalizzarsi, cioè è il suo link con E6 ed E7. Quindi posso avere un DNA positivo, cioè la presenza del virus, in RNA negativo. Se ho RNA positivo è espressione del fatto che il virus stia tentando in qualche modo di immortalizzarsi.

## Che tipo di somministrazione per CRISPACT? Orale o vaginale? Per quanto tempo?

La doppia via di somministrazione ha pubblicazioni che dimostrano la presenza del batterio. Dopo 3 giorni di somministrazione locale, in assenza di somministrazione, il batterio è presente e c'è colonizzazione ma quella più importante è la colonizzazione orale. Preso per bocca, il batterio raggiunge l'intestino ed è in grado di portarsi nel comparto vaginale, colonizzando la donna. Dalla terza settimana di somministrazione orale, il 70% delle donne trattate sono colonizzate ed il valore cresce nel tempo se si prosegue la somministrazione per altre settimane. Ci sono anche alcuni metodi per favorirne la colonizzazione e cioè sfruttando una caratteristica specifica del ceppo M247: la resistenza al metronidazolo e all'acido borico e quindi se una donna ha vaginosi batterica ricorrente e utilizzo metronidazolo, posso co-somministrarlo a Crispact. Ugualmente, se ho una malattia da fungo recalcitrante, posso associare il prodotto all'acido borico. Quindi da un lato uccidiamo i batteri ed i funghi residenti sensibili e dall'altro creiamo lo spazio per la colonizzazione del nostro ceppo resistente.

## Qual è il tipo di paziente Papion e qual è quello Crispact?

L'indicazione corretta dal punto di vista clinico di **CRISPACT** sarebbe nel momento in cui la donna ha un consorzio microbico vaginale alterato e/o presenta un'infezione di qualsiasi eziologia (HPV, batterica, protozoaria e fungina).

Il gold standard di **PAPION** è la persistenza dell'HPV, cioè quando c'è una condizione di alto rischio, ancora di più se vi è la presenza dei sottotipi 16 e 18. Papion andrebbe somministrato sia mentre si fa il follow up, sia nel caso di fallimenti terapeutici o dopo il trattamento.

## Quando si inizia Papion nel post-trattamento è consigliabile iniziarlo nell'immediato post-trattamento chirurgico o dopo il primo controllo in caso di persistenza?

Il motivo per cui è consigliata la vaccinazione possibilmente entro i primi 30 giorni dopo che per esempio si è praticata una conizzazione è perché in quel momento c'è la *restitutio ad integrum* del tessuto e quindi in quel momento si pongono quelle che sono le basi immunologiche oltre che trabecolari del tessuto stesso. Per cui la risposta è di iniziare il trattamento il più presto possibile dopo il trattamento chirurgico.

## Papion può esercitare effetti sul microbiota?

Non lo sappiamo. Se trasliamo quello che si sa in letteratura in merito alle strutture glucaniche, nell'area intestinale queste fibre glucaniche tendono ad aumentare i *Bacteroidetes* a discapito dei *Firmicutes*, con un input alla progressione proliferativa soprattutto di *Prevotella*. Potrebbe essere quindi un domani qualcosa che può essere dato anche in quelle pazienti che presentano fermentazioni gassose molto fastidiose, flatulenza e meteorismo. Ad oggi questo è quello che sappiamo, anche se non è riferito ad AHCC in quanto non vi sono studi direttamente su questo.

## Come si può spiegare la "non risposta" all'HPV di PAPION?

La "non risposta" intesa come mancata eradicazione di HPV in determinati pazienti nei lavori clinici sull'AHCC è stata spiegata come causa del mancato calo di IFN-beta, che ha un ruolo quasi immunosoppressivo. Quindi secondo me la causa potrebbe essere la genomica parentale, che dà quindi una diversa capacità di produrre una risposta interferonica nei diversi individui. È logico pensare che una persona possa rispondere con più IFN-beta rispetto ad un altro e di conseguenza avere una risposta o meno al trattamento.