



# Vacunología inversa

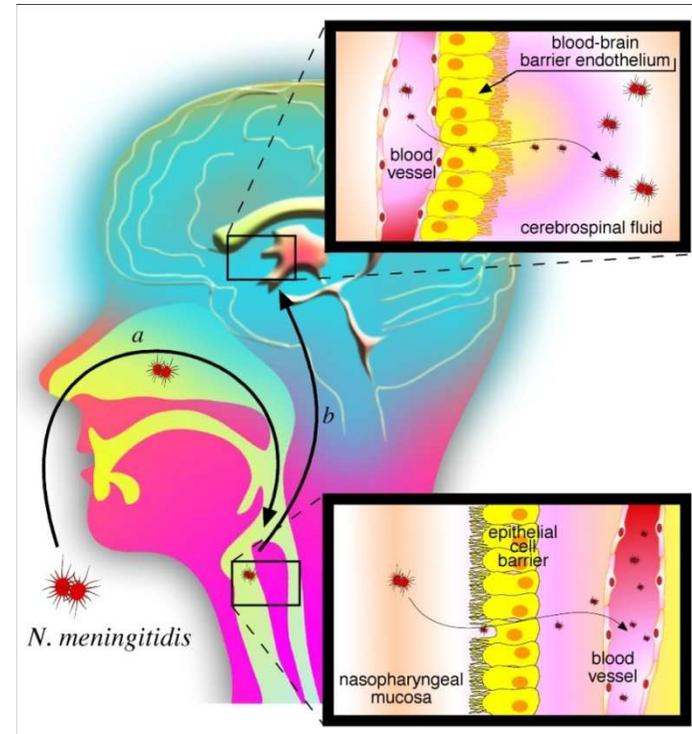
XVIII REUNIÓN ANUAL DE LA SPMYCM

Mariagrazia Pizza

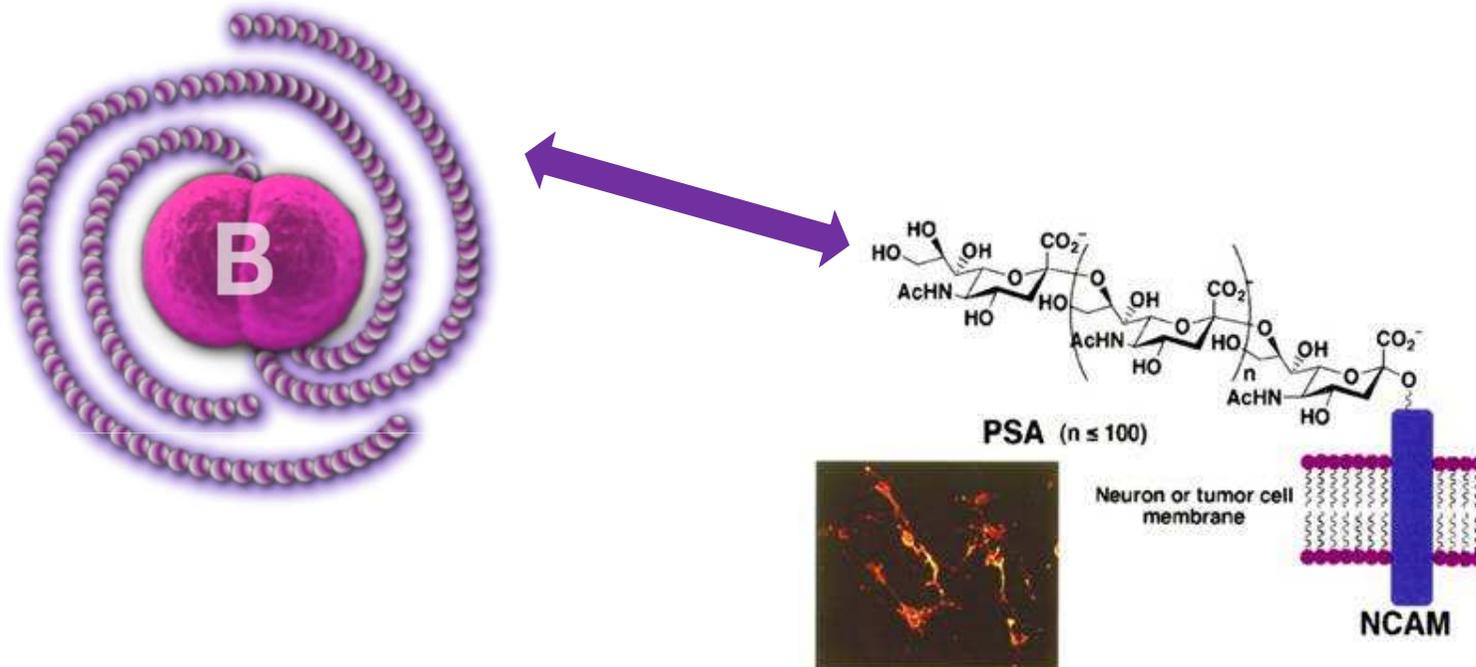
November 15, 2013

# *Neisseria meningitidis*

- Diplococo Gram- encapsulado
- Patógeno humano estricto
- Frecuente portación asintomática
  - Prevalencia de portadores: ~1%–35%
- Transmisión
  - Secreciones respiratorias / contacto directo
  - Periodo de incubación: 2–10 days
- De los 12 serogrupos de *N. meningitidis* solo 5 son los causantes de la mayoría de enfermedad meningocócica (A, B, C, Y, W).

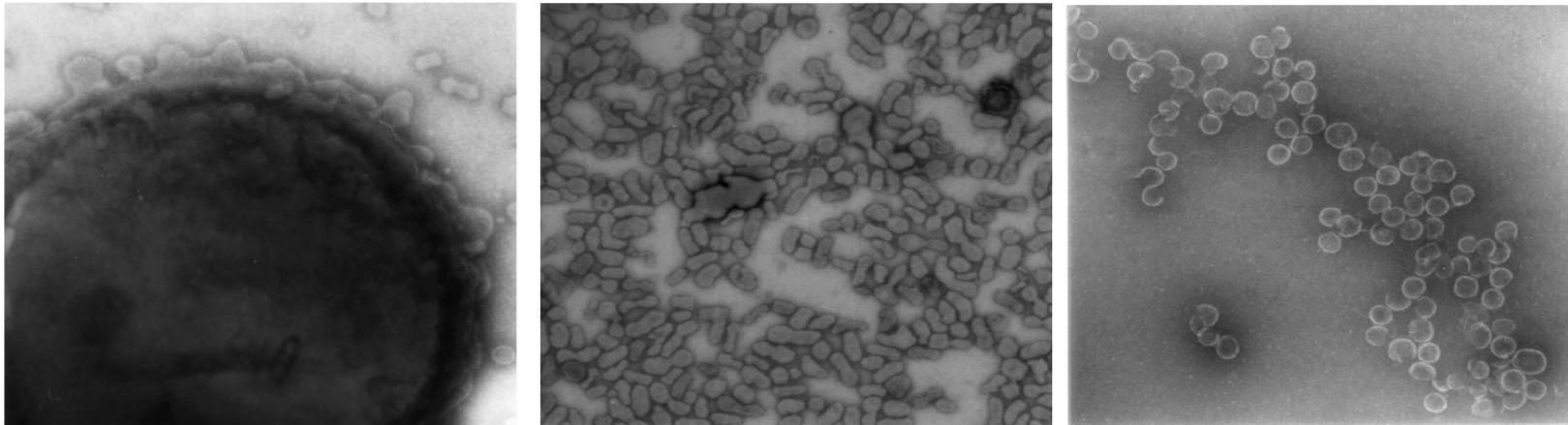


# La cápsula del Meningococo B es un autoantígeno por lo que no puede emplearse como vacuna



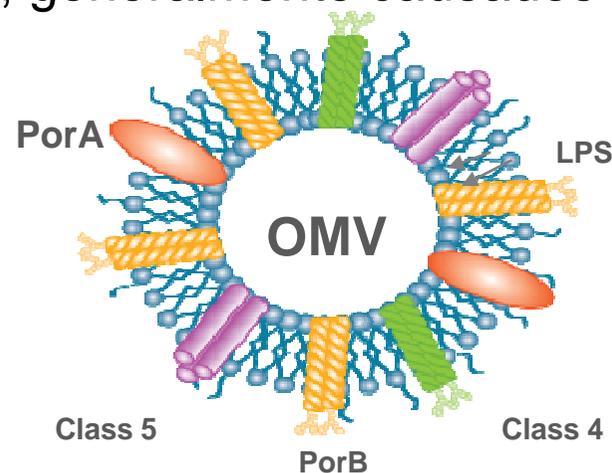
- Estructuralmente idéntica a las unidades de ácido polisiálico del tejido neural fetal
- Poco inmunogénica<sup>1,2</sup>
- La conjugación del polisacárido N-propionylado
  - No actividad funcional de los anticuerpos inducidos por la vacuna<sup>3</sup>
  - <sup>1</sup>Häyrynen J, et al. J Infect Dis. 1995;171:1481-1490; <sup>2</sup>Finne J, et al. J Immunol. 1987;138:4402-4407; <sup>3</sup>Bruge J, et al. Vaccine. 2004;22:1087-1096;

## Se han desarrollado vacunas “ a la carta” frente a cepas específicas de Meningococo B



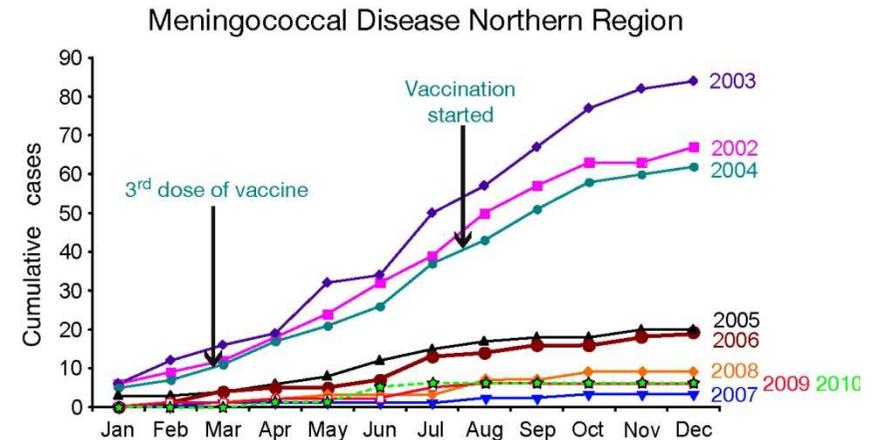
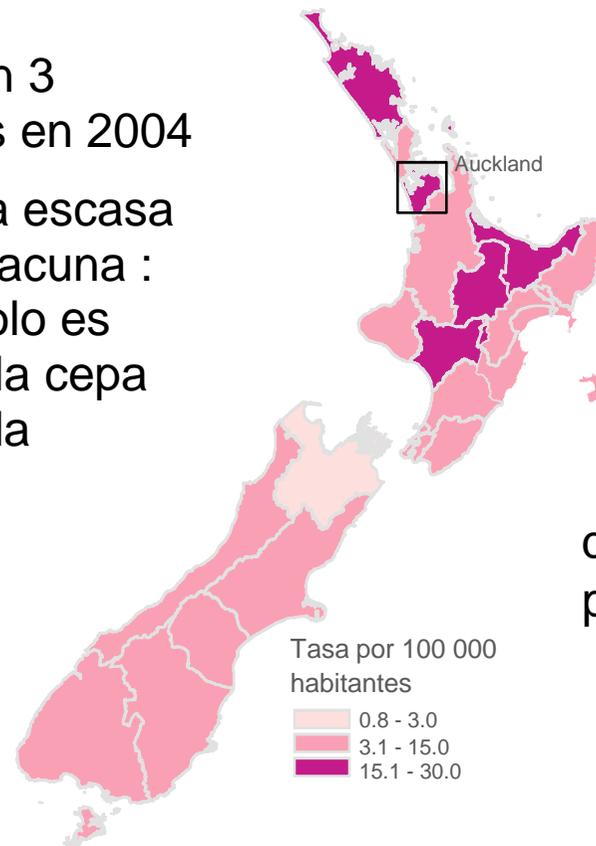
Membrana de meningococo, con vesículas Vesículas de membrana externa extraídas. Vesículas deplecionadas de lipopolisacáridos purificadas

Las vacunas de vesículas de membrana externa de Meningo B se han utilizado en países (Nueva Zelanda, Cuba, Normandia), con brotes de meningitis B, generalmente causados por una única cepa.



# La vacunación con vesículas de membrana externa, yuguló la epidemia en Nueva Zelanda

- Las vacunas de vesículas de membrana externa, controlaron la epidemia en Nueva Zelanda
- Se administraron 3 millones de dosis en 2004
- El problema es la escasa cobertura de la vacuna : Practicamente solo es efectiva frente a la cepa de Nueva Zelanda



La experiencia sirvió para probar que las vacunas frente al Meningo B pueden ser eficaces y tener un buen perfil de seguridad.



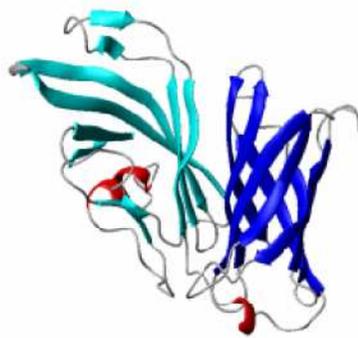
# Una nueva estrategia vacunal

# Vacunología inversa: abordaje basado en la genómica para el desarrollo de vacunas

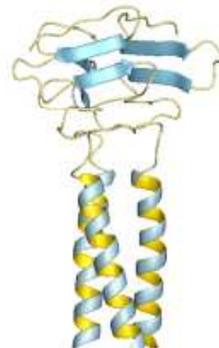


# La vacuna antimeningocócica B , de 4 componentes, de Novartis, contiene antígenos fundamentales expuestos en superficie

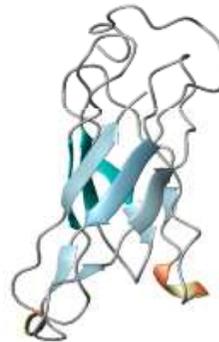
- Antígenos seleccionados de superficie, conservados, que inducen una respuesta de anticuerpos bactericidas en la mayor parte de las cepas



fHbp variant 1



NadA



NHBA

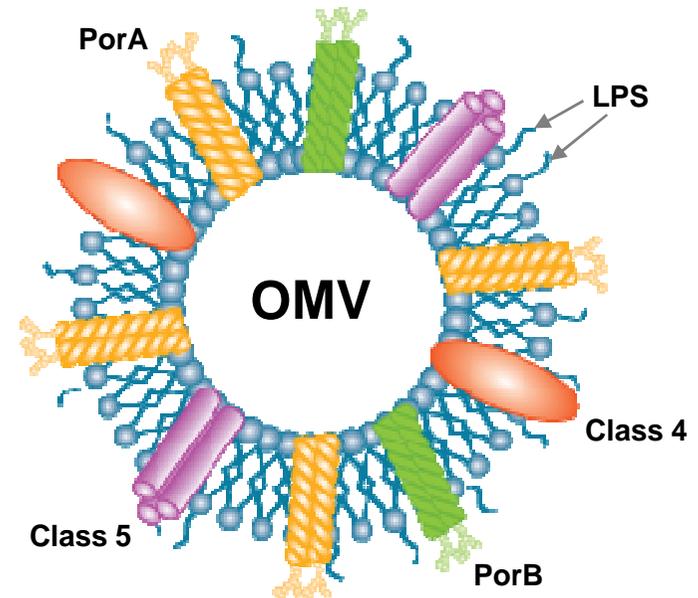
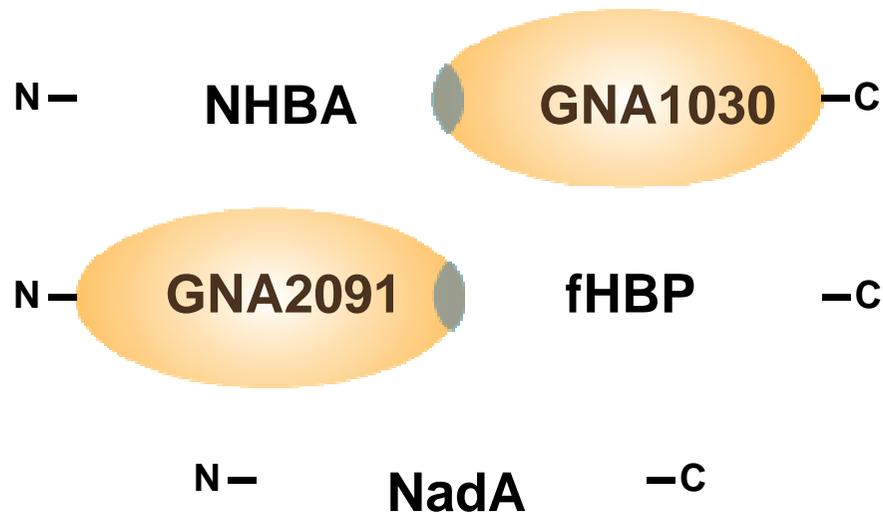
+



NZ PorA 1.4  
(as part of OMV)

# Composición de la vacuna antimeningocócica B de 4 componentes

- 3 antígenos proteicos( 2 proteínas de fusión y un polipéptido aislado)
- 1 componente de vesícula de membrana externa (OMV) (NZ PorA es P1.4)

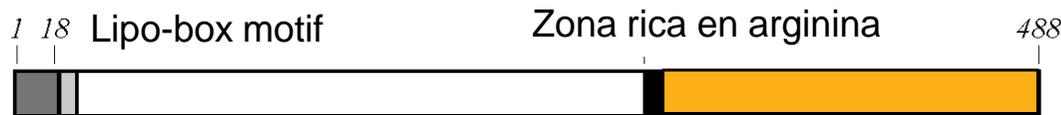


- Preparado en suspensión para inyección

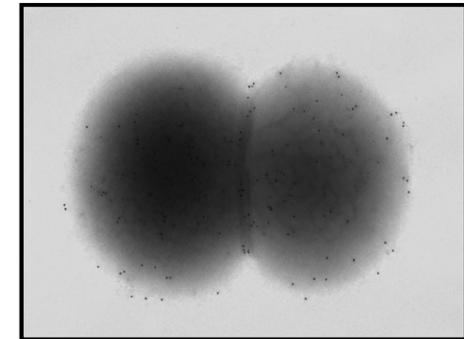
Dose	NHBA-GNA1030	fHBP-GNA2091	NadA	OMV	Al <sup>3+</sup>
0.5ml	50 µg	50 µg	50 µg	25 µg	0.5 mg

# La NHBA es una lipoproteína expuesta en superficie

*Neisseria Heparin Binding Antigen* (antígeno de *Neisseria* ligado a la heparina)



- NHBA está presente en todas las cepas y aumenta la resistencia bacteriana
  - Clasificada en >20 variantes peptídicas, la mayoría con protección cruzada (poster #302)
- NHBA es fragmentada naturalmente por hLF y por la proteasa meningocócica NaIP
- NHBA transporta la heparina a través de la zona rica en arginina
  - El transporte de heparina se asociaría a una mayor resistencia del suero

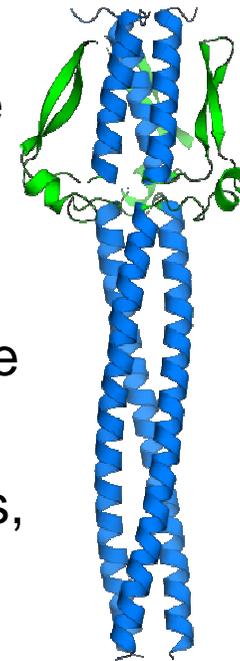
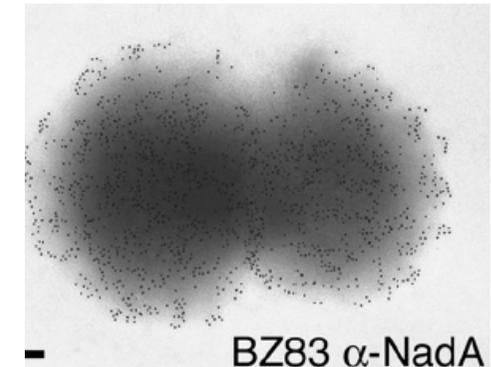


# NadA es un transportador trimérico de superficie

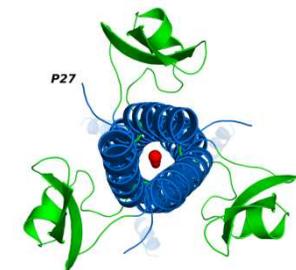
*Neisseria Adhesin A* (adhesina A de la *Neisseria*)



- NadA es esencial para la portación faríngea, facilita la adhesión de la *Neisseria* y provoca la invasión de las células epiteliales humanas
- Los anticuerpos Anti-NadA disminuyen la adherencia a las células «huesped» del epitelio
- Los anticuerpos NadA se detectan en suero de convalecientes
- La distribución y genotipo de NadA varían entre las diferentes cepas de Meningo B
  - El gen *nadA* no está presente en todas ellas, pero sí en 3 de las 4 más hipervirulentas



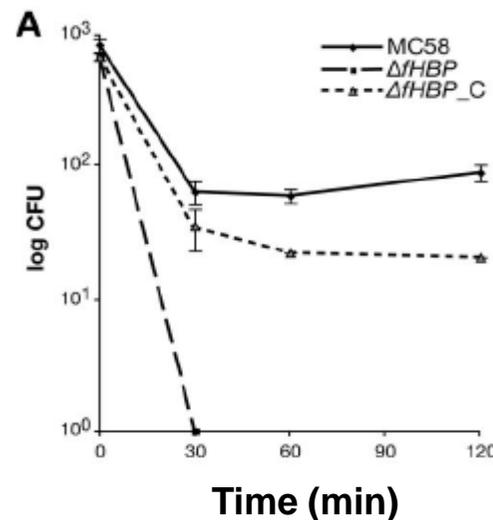
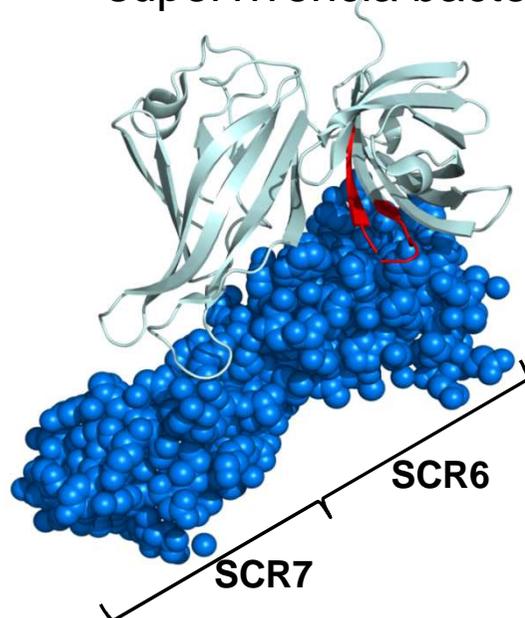
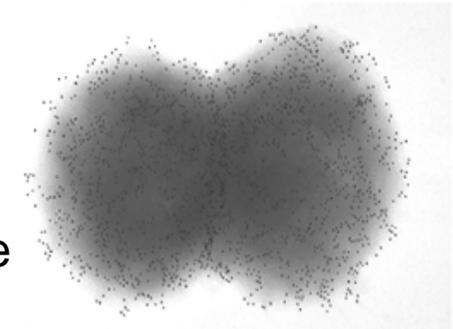
**view from top**  
(zoom)



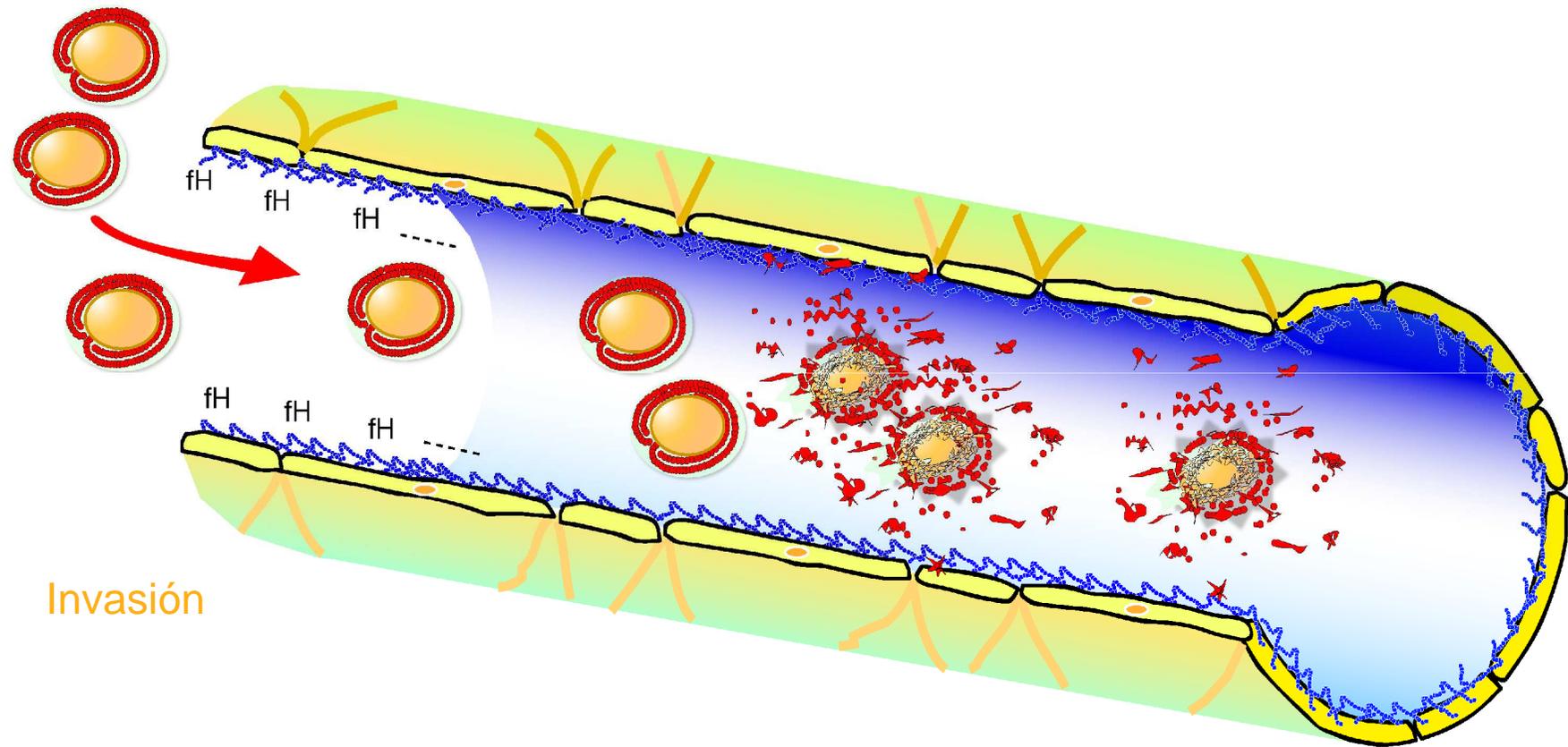
# fHbp es una lipoproteína de superficie

Factor H binding protein (Proteína ligada al Factor H)

- El gen *fHbp* está presente en la mayoría de las cepas de meningococo
- Su expresión varía enormemente entre las distintas cepas
- Existen 3 variantes genéticas e inmunogénicas, diferentes, de fHbp (v1, v2, v3)
- Se ha establecido su estructura tridimensional
- La unión del fH a la proteína transportadora, es vital para la supervivencia bacteriana en el torrente sanguíneo



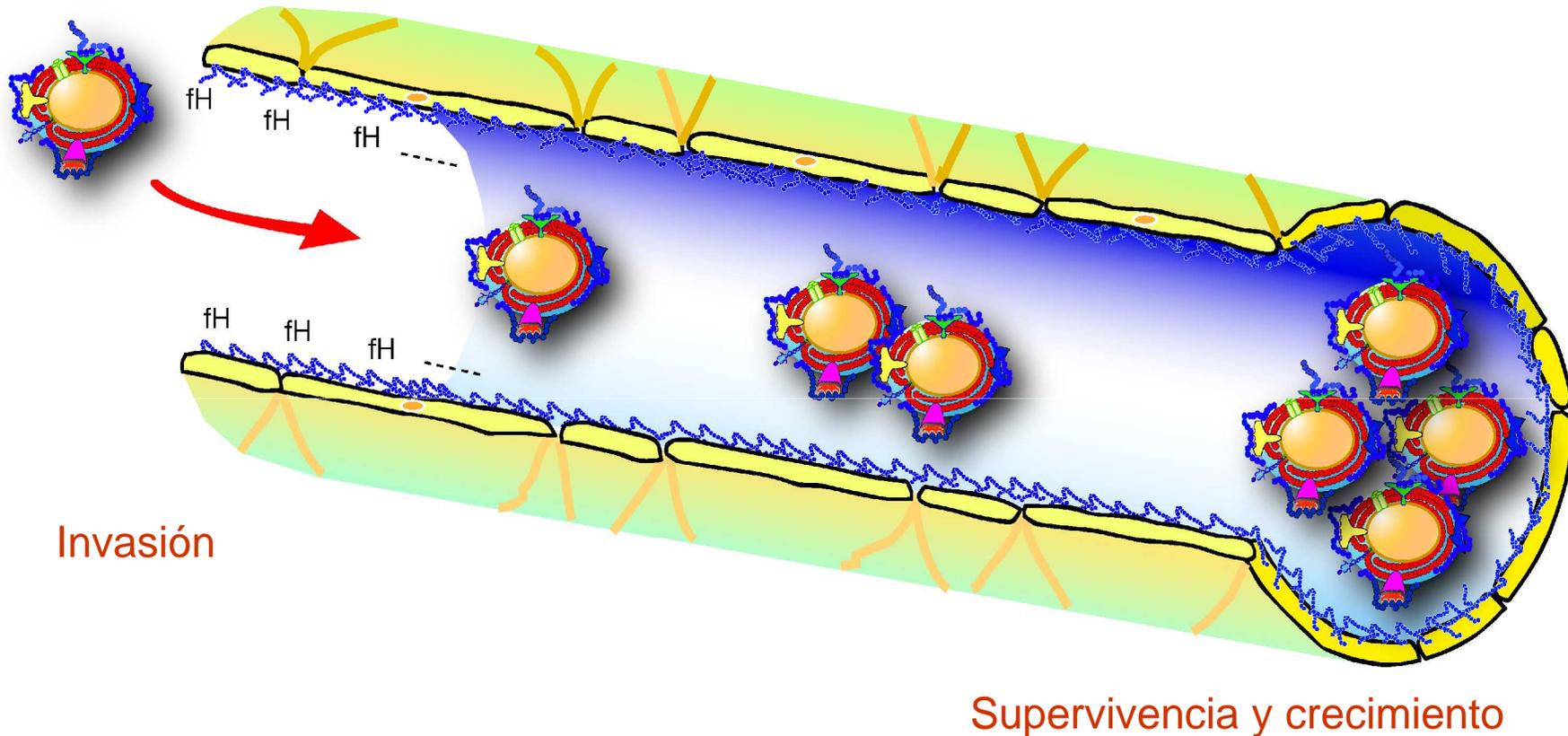
La bacteria es reconocida como “extraña” por la vía alternativa del Complemento, transportada por la proteína C3: el Complemento la destruye



Invasión

Destrucción mediada por el complemento

La *Neisseria meningitidis* recubierta de Factor H no es reconocida como “extraña” por C3, sobreviviendo y multiplicándose en la sangre humana



La fHbp transporta solo factor H humano, lo que explica la **especificidad de especie** de los meningococos y la ausencia de un **modelo animal** para esta bacteria

# Resumen de los 4 componentes antigénicos de la vacuna antimeningocócica B “BEXSERO”

*Fundamentales para la supervivencia, función y virulencia de la bacteria*

- **NadA: adhesina A de la Neisseria**
  - facilita la adherencia e invasión. De las células epiteliales humanas <sup>1-3</sup>
- **fHbp: Proteína transportadora del factor H**
  - Se liga al factor H, para permitir la supervivencia bacteriana <sup>4,5</sup> en sangre
- **NHBA: Antígeno de la Neisseria ligado a la heparina**
  - Se une a la heparina para aumentar la resistencia al suero, de la bacteria<sup>6-8</sup>
- **NZ PorA 1.4: porina A**
  - Principal proteína de vesículas de membrana externa, que induce una respuesta humoral bactericida cepa-específica



La combinación de antígenos dirigidos contra diferentes fases de la patogénesis del meningococo, debe optimizar la efectividad de la vacuna

1. Comanducci M, et al. *J Exp Med.* 2002;195:1445–1454; 2. Capecchi B, et al. *Mol Microbiol.* 2005;55:687–698; 3. Mazzon C, et al. *J Immunol.* 2007;179:3904–3916; 4. Madico G, et al. *J Immunol.* 2006;177:501–510; 5. Schneider MC, et al. *J Immunol.* 2006;176:7566–7575; 6. Serruto D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:3770–3775; 7. Welsch JA, et al. *J Infect Dis.* 2003;188:1730–1740; 8. Plested JS, et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:799–804.

# Ensayos clínicos

**Unos 7800 sujetos\* (> 2 meses de edad) recibieron una o dos dosis de la vacuna**



## **Lactantes y niños entre 2 meses y <2 años**

- 5850 recibieron al menos 1 dosis de vacuna 4CMenB
- 3285 recibieron un refuerzo en el 2º año de vida



## **Niños de 2 a 10 años**

- Se incluyeron 250



## **Adolescentes y adultos ≥11 años**

- 1703 incluidos

Diversidad geográfica (Unión Europea, Norte y Sud-América)

La vacuna 4CMenB se ha estudiado en ambos hemisferios

\*Evaluada en 13 estudios, incluyendo 9 ensayos clínicos randomizados, controlados.



---

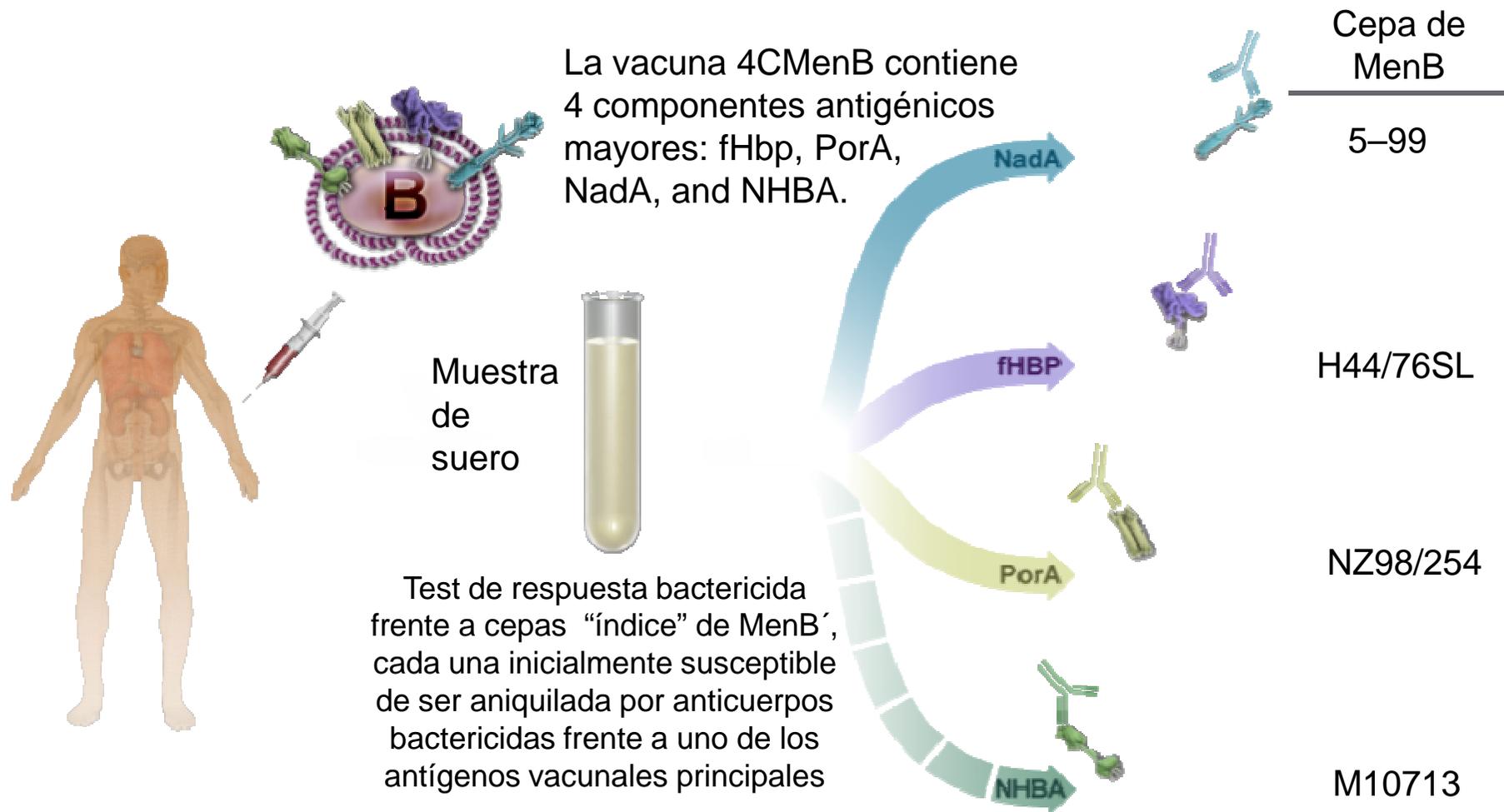
## **Inmunogenicidad demostrada**

(Por medición de hSBA, marcador aceptado como correlato de protección )

## **Estimación de cobertura de cepas**

(Proporción de cepas circulantes, causantes de enfermedad en una región o país determinados que son aniquiladas por anticuerpos del suero de vacunados)

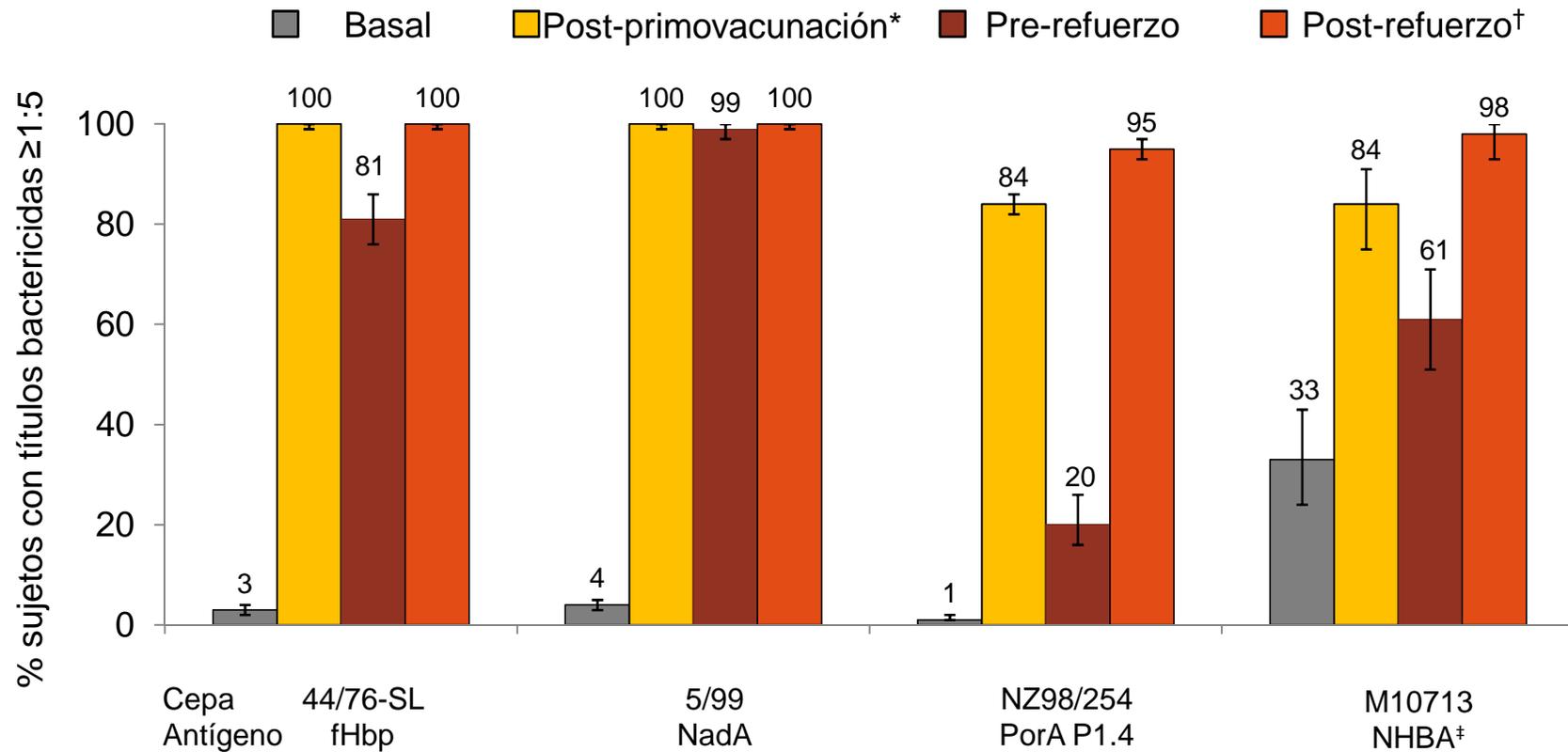
# Cepas de Meningococo B de referencia para medir respuestas Antígeno-Específicas anti-SBA en vacunados



Titulación de hSBA  $\geq 1:4$  es el nivel protector de anticuerpos (títulos  $\geq 1:5$  ofrecen 95% de confianza)

# Inmunogenicidad de la vacuna 4CMenB en niños

Porcentaje de niños con títulos bactericidas  $\geq 1:5$  e inmunorespuesta a dosis de refuerzo



\*Sangre extraída a los 7 meses, N=1149–1152.

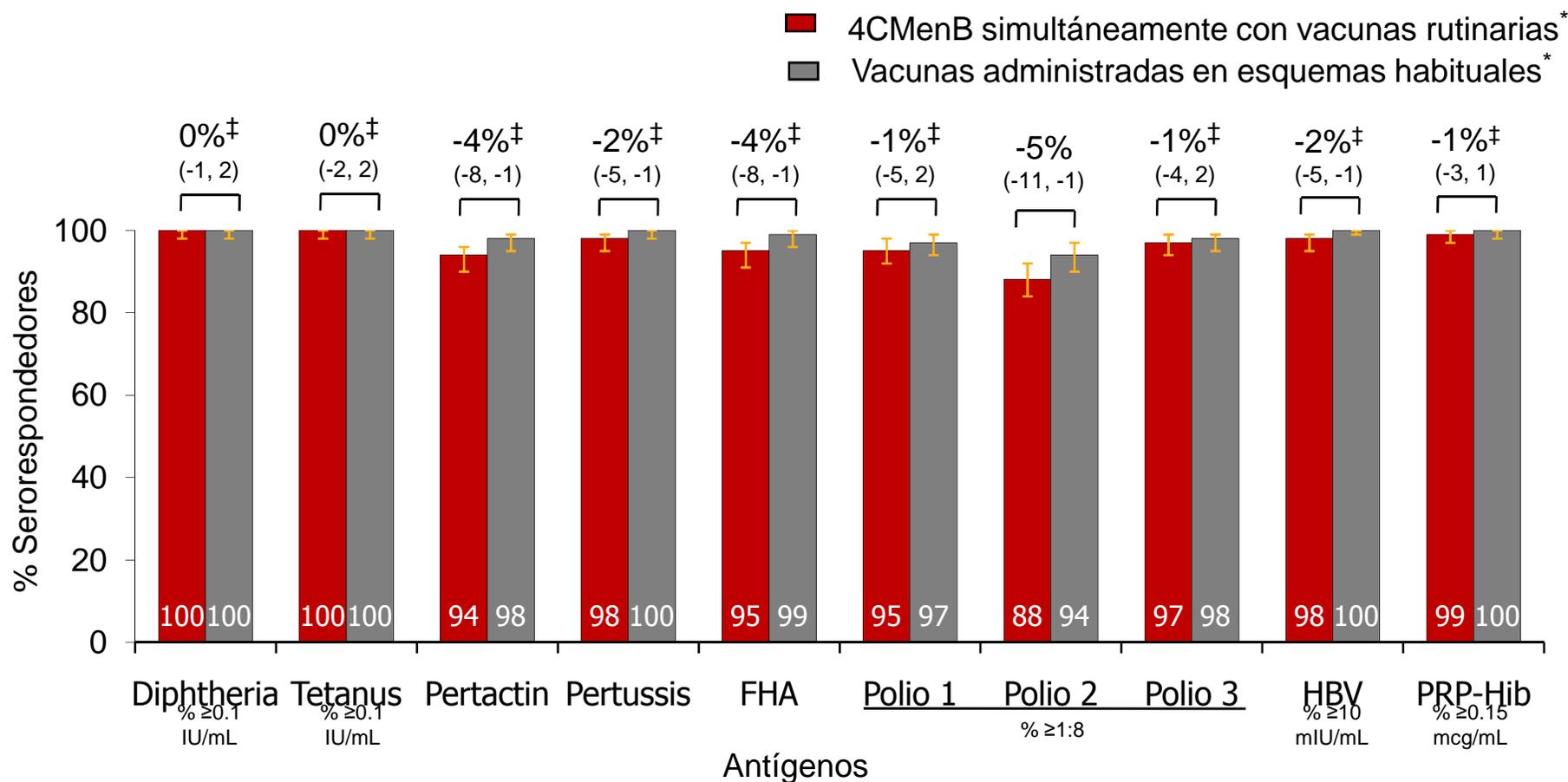
†Sangre extraída a los 13 meses, N=421–424. ‡N=100.

Estudios en Fase III V72P13 y V72P13E1 en niños europeos



# Co-administración de 4CMenB con vacunas rutinarias

Porcentaje de serorespondedores a vacunas rutinarias, administradas de forma habitual o simultáneamente con vacuna 4CMenB a los 2, 4, y 6 meses de edad

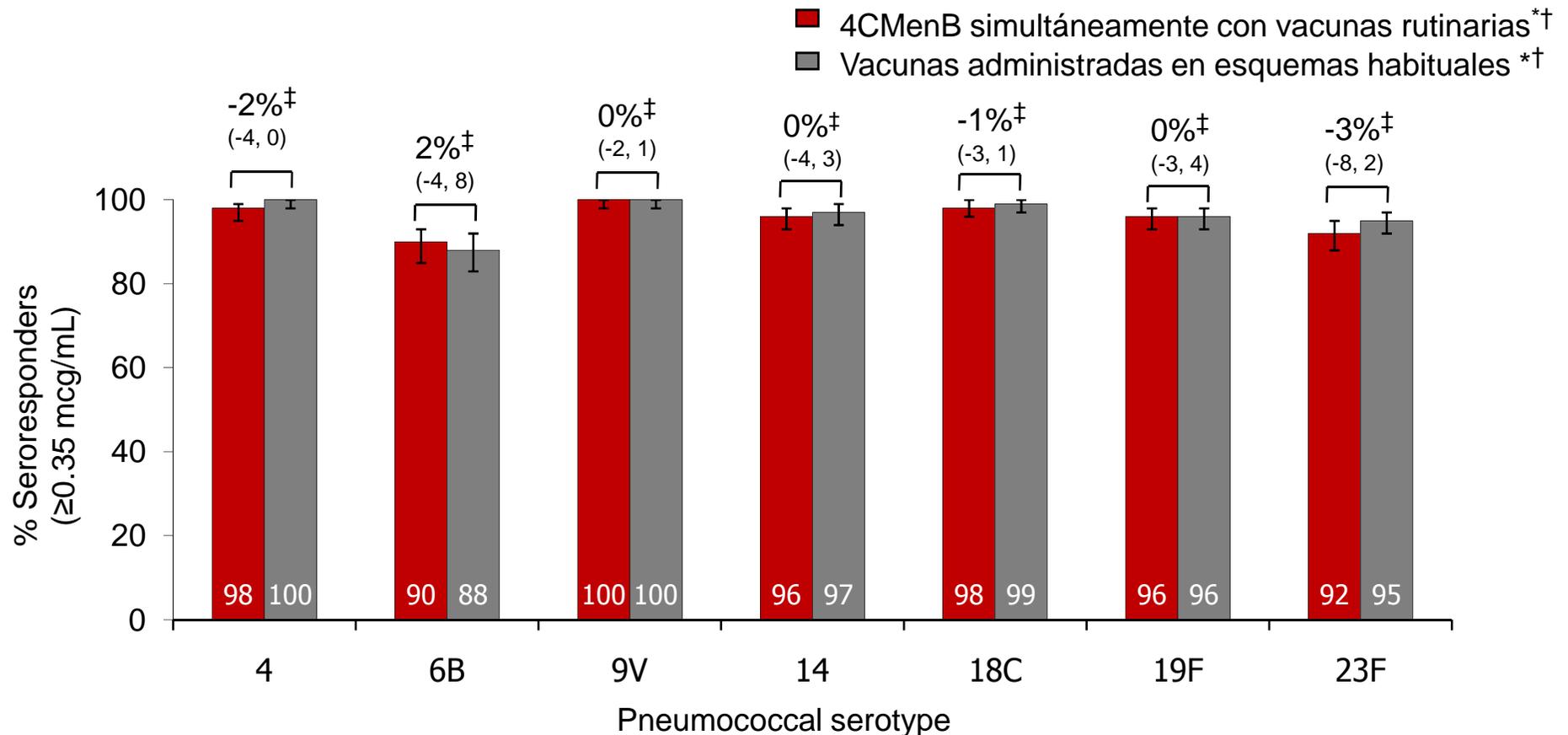


\*Vacunas rutinarias: Pnconj-7v and DTaP-HBV-IPV/Hib; †n=238–248

‡Cumple criterio de LL 95% CI de diferencia en serorespondedores > -10%. Extracción de sangre a los 7 meses.

# Co-administración de 4CMenB con vacunas rutinarias

Porcentaje de serorespondedores a vacunas rutinarias, administradas de forma habitual o simultáneamente con vacuna 4CMenB a los 2, 4, y 6 meses de edad



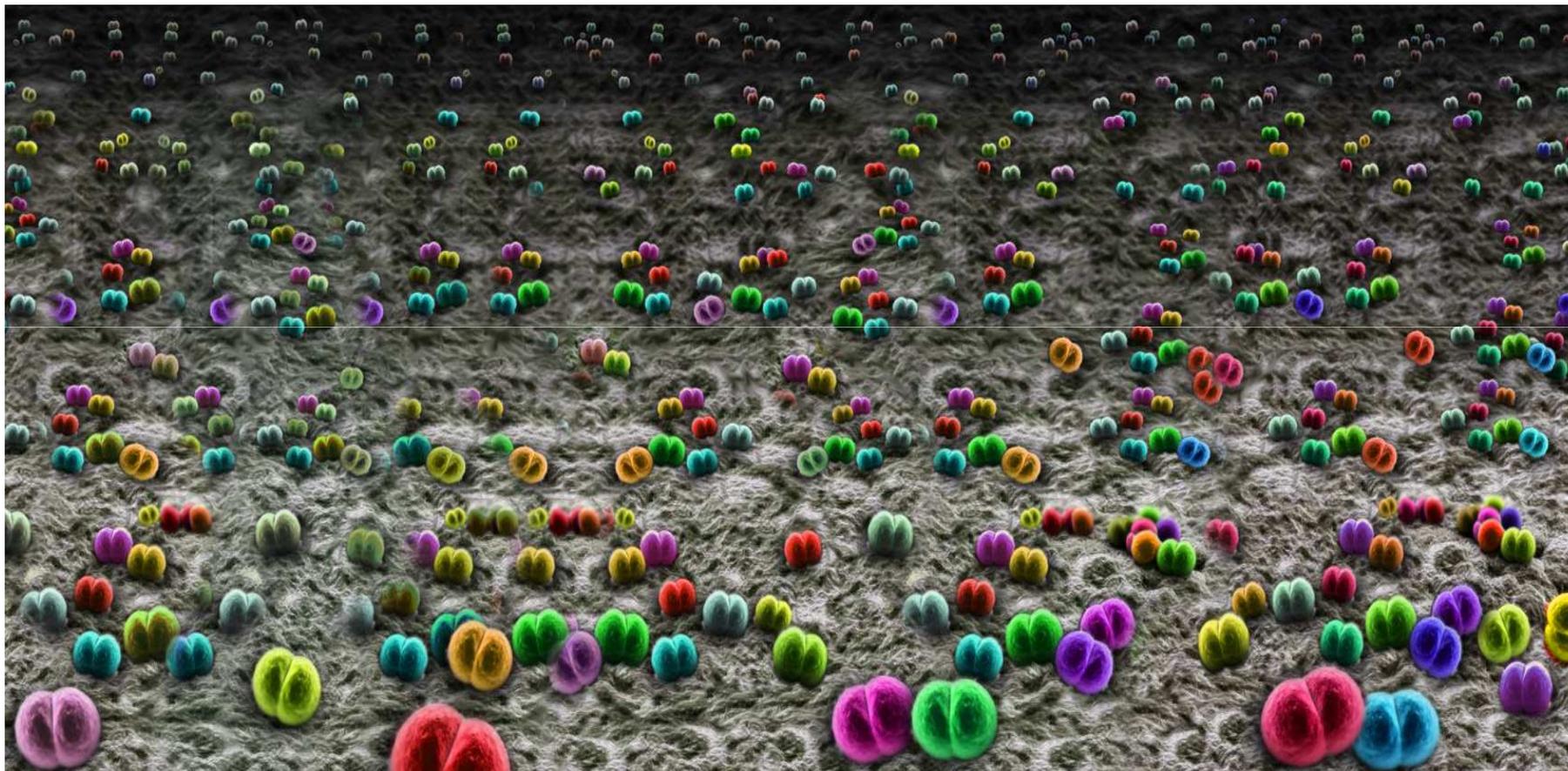
\* Vacunas rutinarias: Pnconj-7v and DTaP-HBV-IPV/Hib. †n=242-243.

‡Cumple criterio de LL 95% CI de diferencia en serorespondedores > -10%. Extracción de sangre a los 7 meses.

Vesikari T, et al. Presented at the 17<sup>th</sup> International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 11-16 September 2010; Banff, Canada; Poster #180.

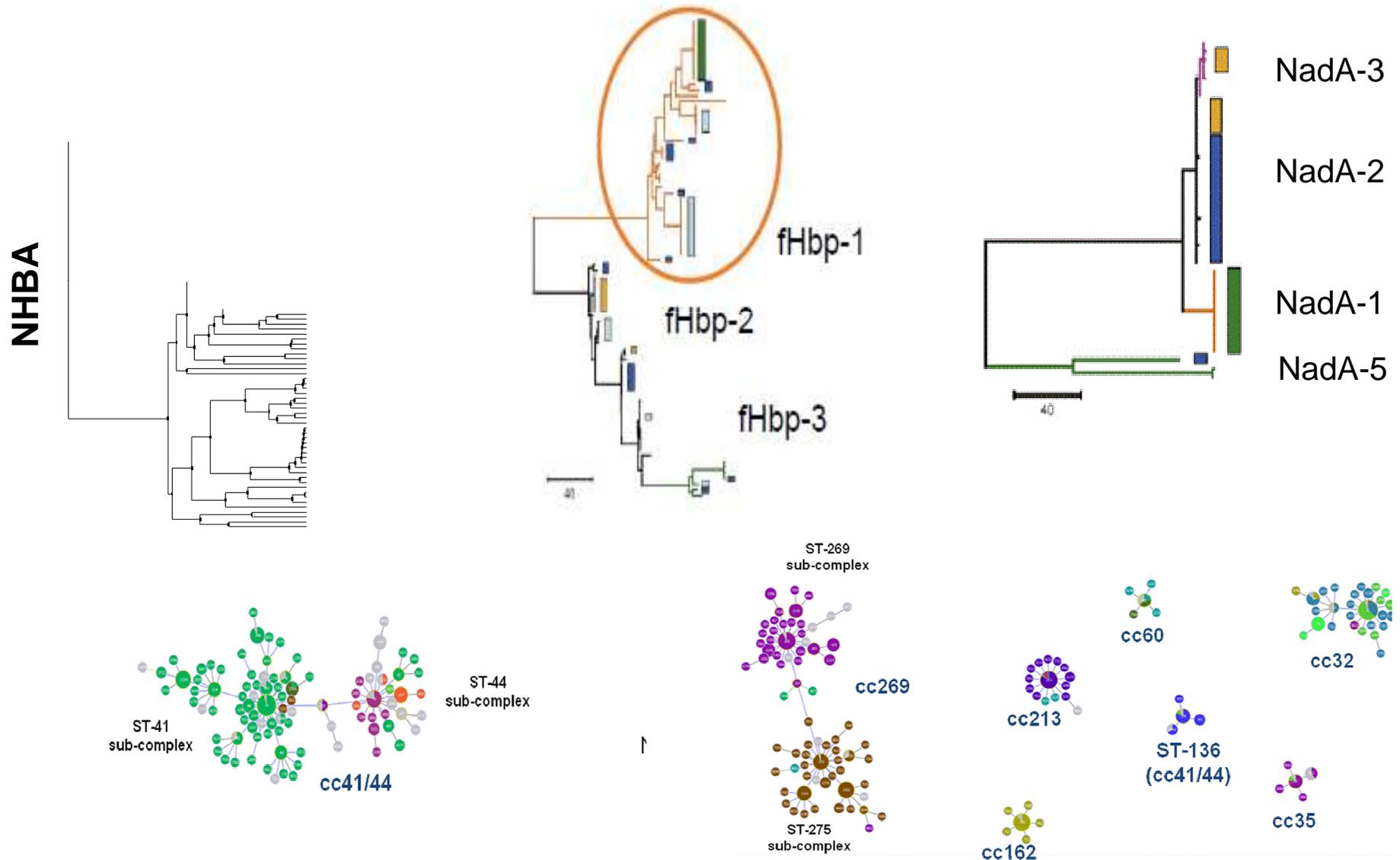
# ¿puede la vacuna cubrir diferentes cepas?

---

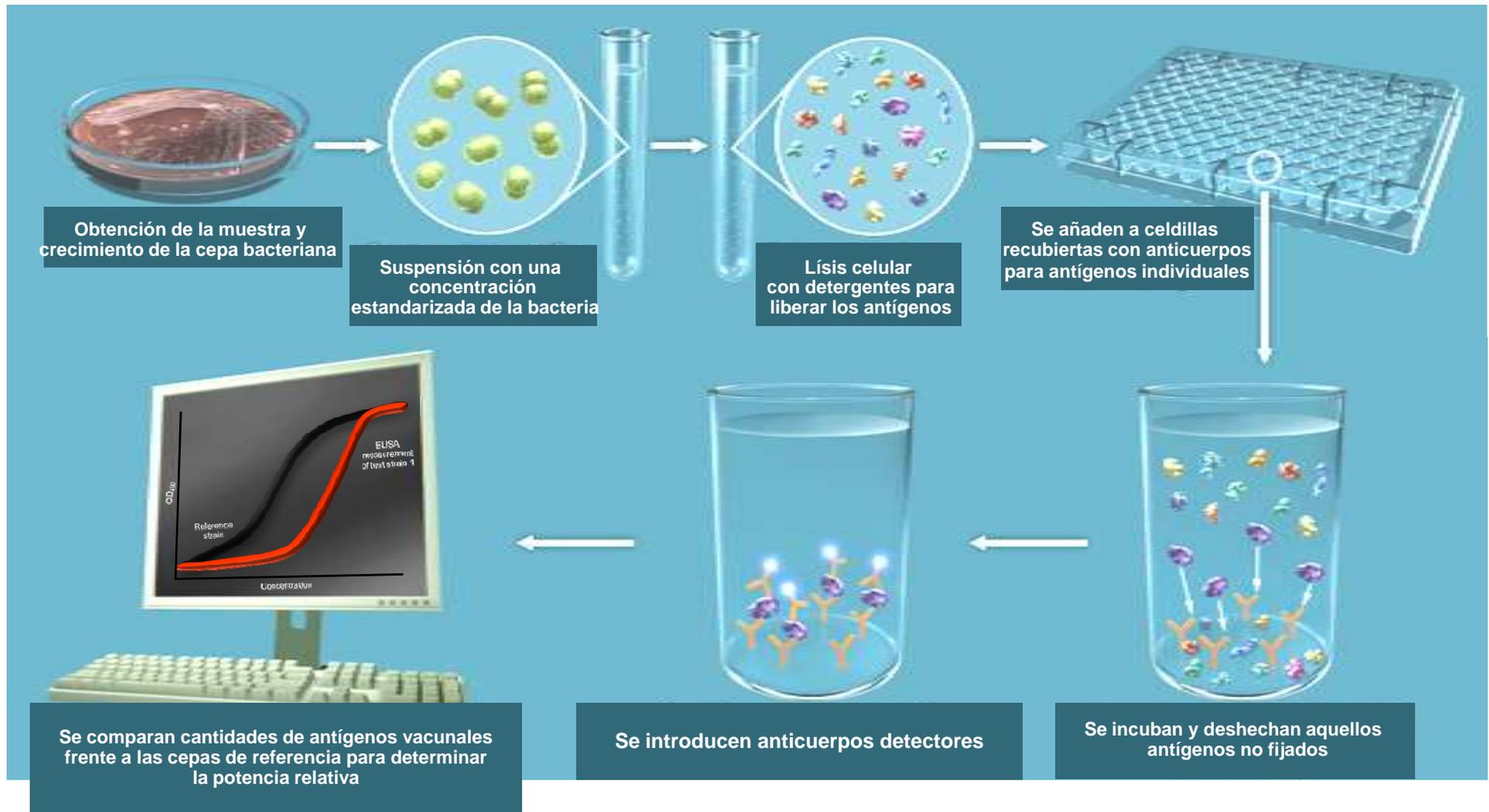


# Antígeno: variabilidad y distribución en complejos clonales

*MLST no sirve para predecir la cobertura de a vacuna*

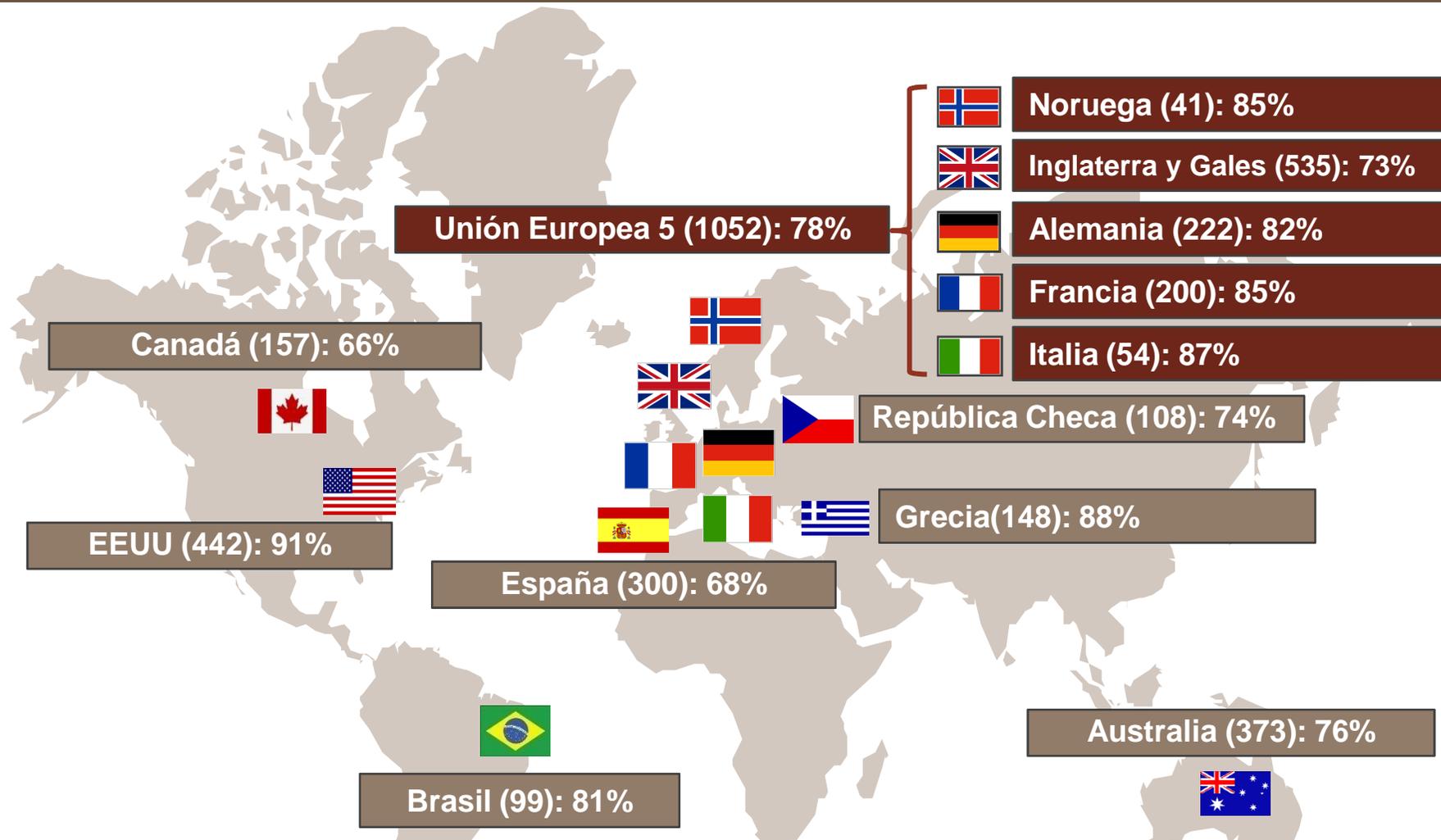


# MATS ELISA:



# MATS ha permitido establecer la cobertura por países

>2500 cepas locales analizadas por laboratorios de referencia de 12 países



1. Bettinger J, et al. Presented at: 5th Vaccine & ISV Annual Global Congress; October 2-4, 2011; Seattle, WA; 2. Kim E, et al. Presented at: 19th IPNC. September 9-14, 2012. Würzburg, Germany. Poster P270; 3. Lemos AP, et al. Presented at: 19th IPNC. September 9-14, 2012. Würzburg, Germany. Poster P272; 4. Vogel U, et al. Lancet Infect Dis. 2013;13:416-425; 5. Data on file, Novartis Vaccines and Diagnostics; 6. Nissen M, et al. Presented at: 27th IPC. August 24-29, 2013. Melbourne, Australia. Poster 2366.

**Muchas gracias por haberme  
invidatado a presentar nuestro  
trabajo y por la oportunidad de  
disfrutar una nueva visita a  
esta esplendida ciudad.**