



Vacunología inversa

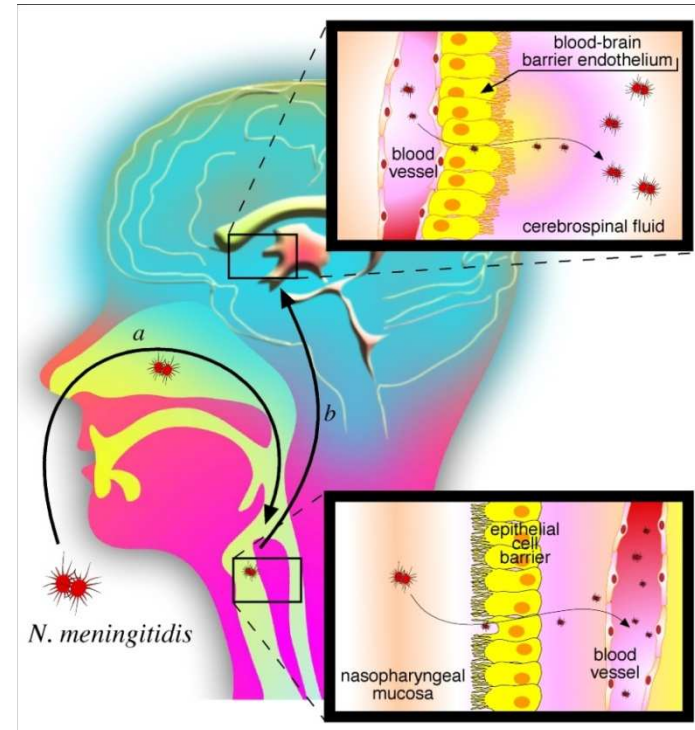
XVIII REUNIÓN ANUAL DE LA SPMYCM

Mariagrazia Pizza

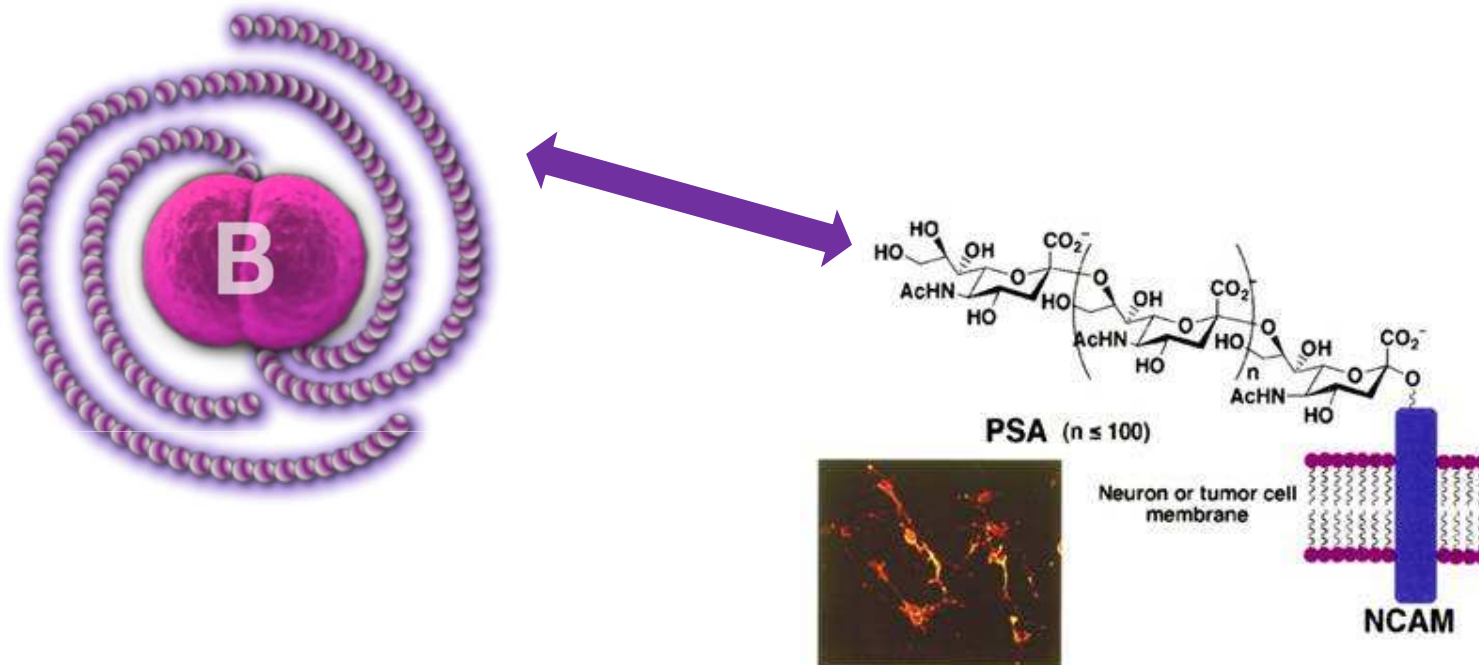
November 15, 2013

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).

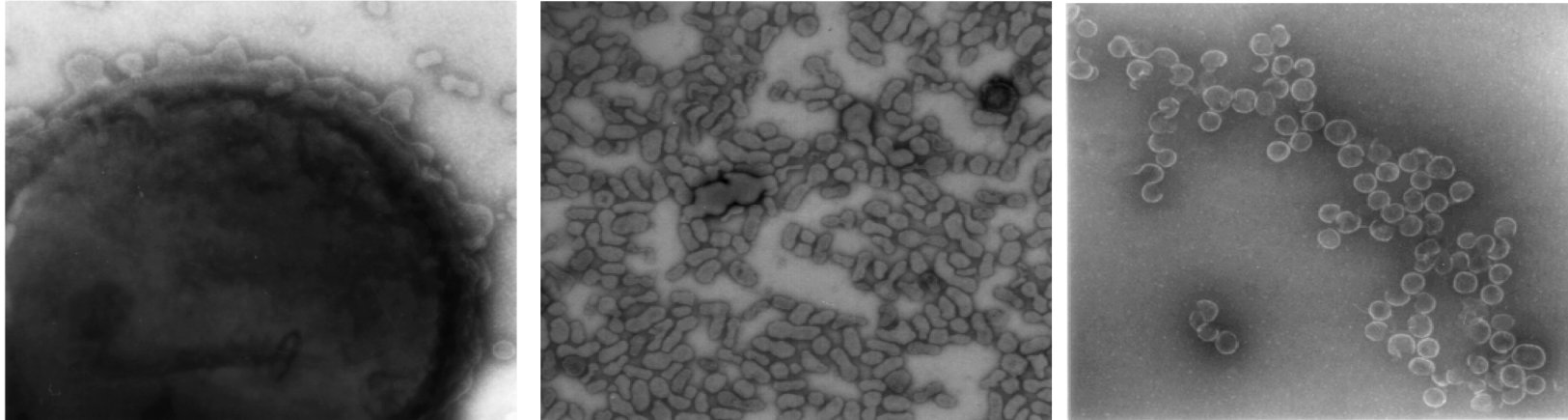


La cápsula del Meningococo B es un autoantígeno por lo que no puede emplearse como vacuna



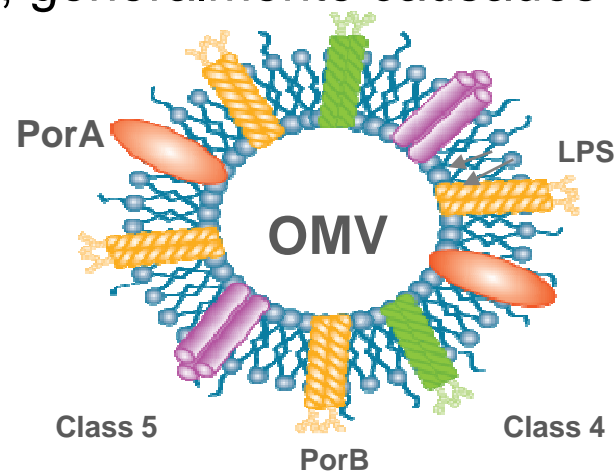
- Estructuralmente idéntica a las unidades de ácido polisiálico del tejido neural fetal
- Poco inmunogénica^{1,2}
- La conjugación del polisacárido N-propionylado
 - No actividad funcional de los anticuerpos inducidos por la vacuna³
 - ¹Häyrynen J, et al. J Infect Dis. 1995;171:1481-1490; ²Finne J, et al. J Immunol. 1987;138:4402-4407; ³Bruge J, et al. Vaccine. 2004;22:1087-1096;

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



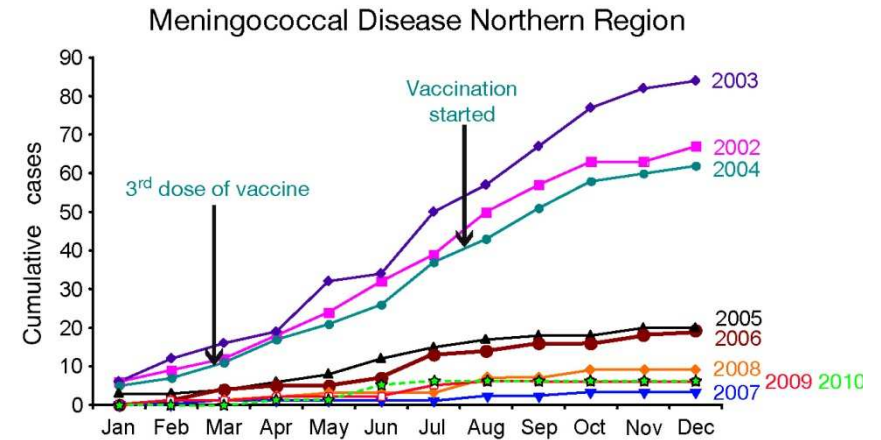
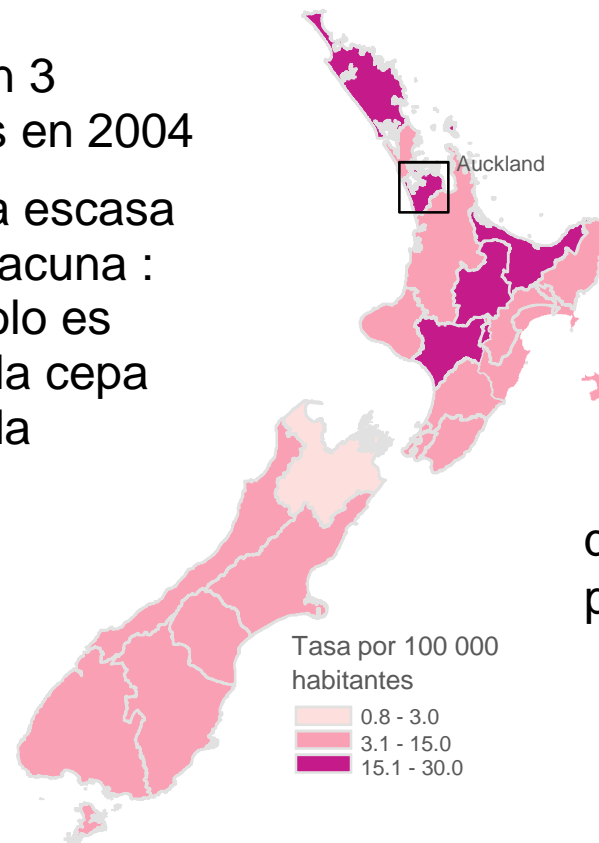
Membrana de meningococo, con vesículas Vesículas de membrana externa extraídas. Vesículas deplecionadas de lipopolisacáridos purificadas

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.

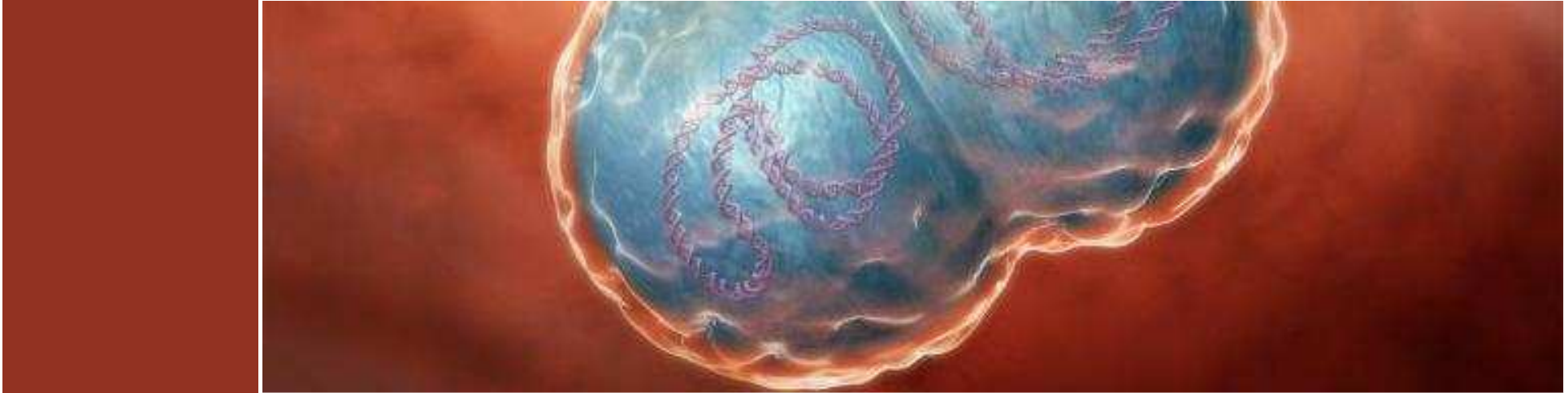


La vacunación con vesículas de membrana externa, yuguló la epidemia en Nueva Zelanda

- 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

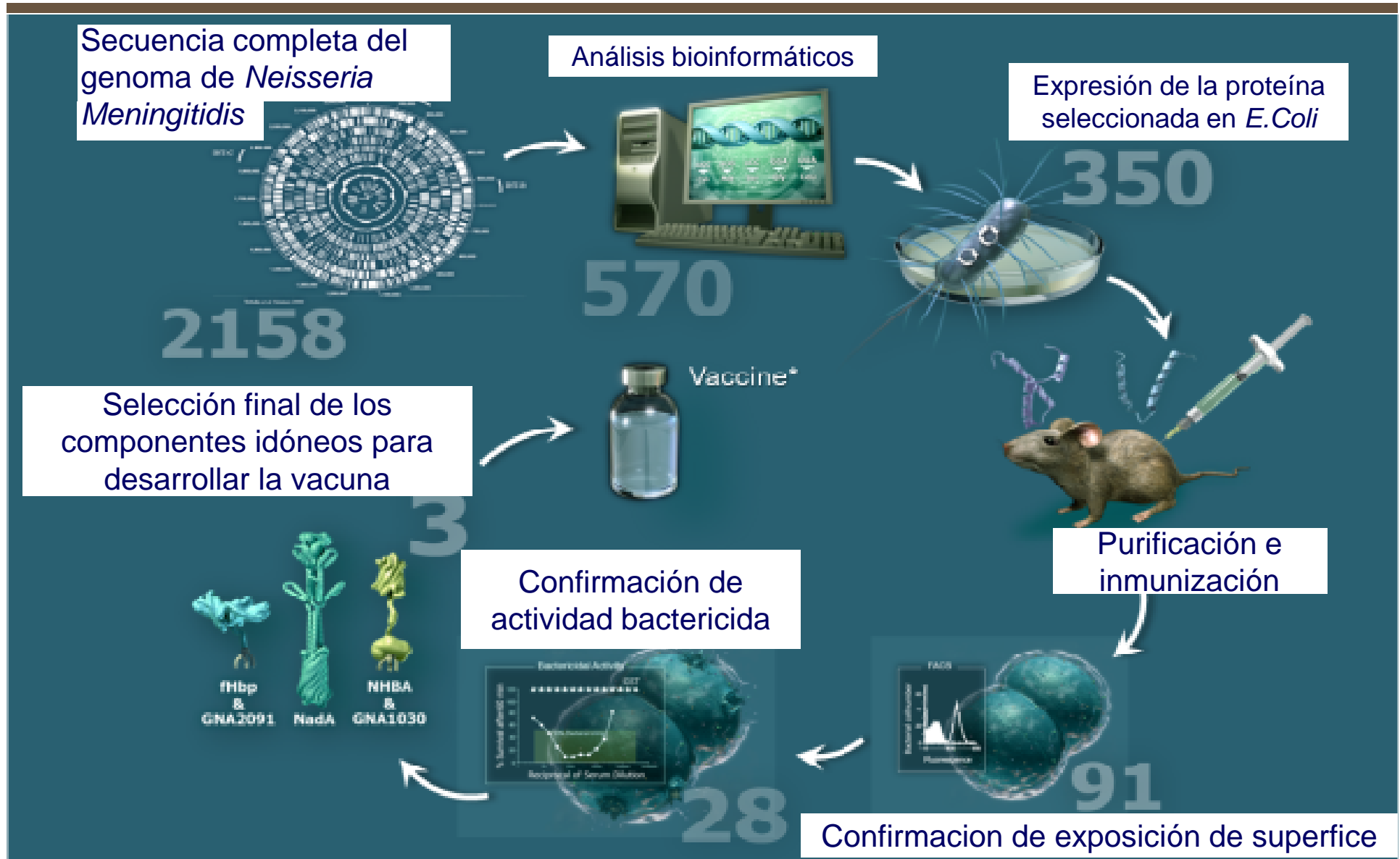


La experiencia sirvió para probar que las vacunas frente al Meningo B pueden ser eficaces y tener un buen perfil de seguridad.



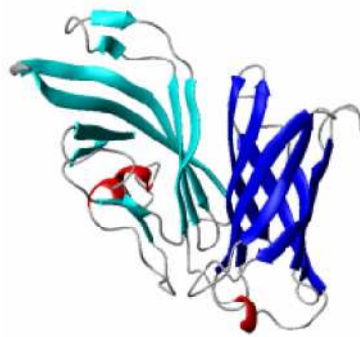
Una nueva estrategia vacunal

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

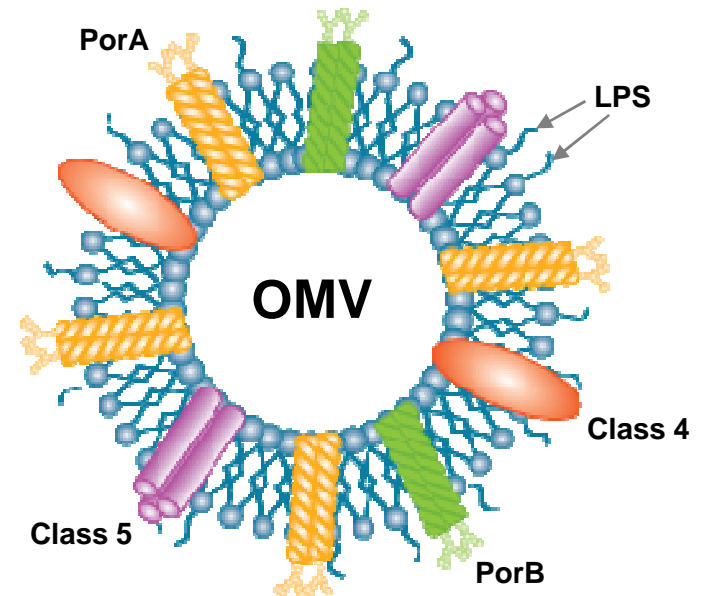
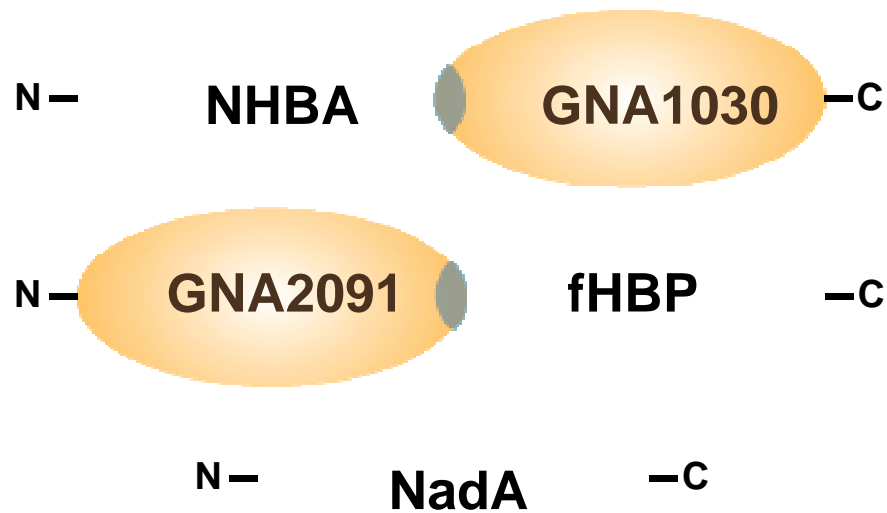
+



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)

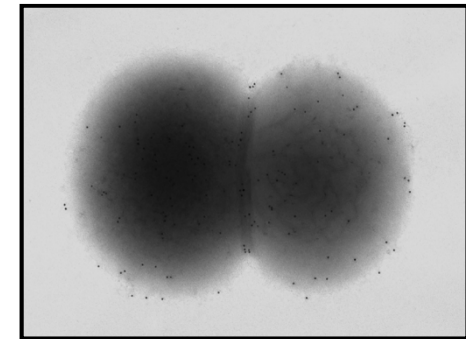
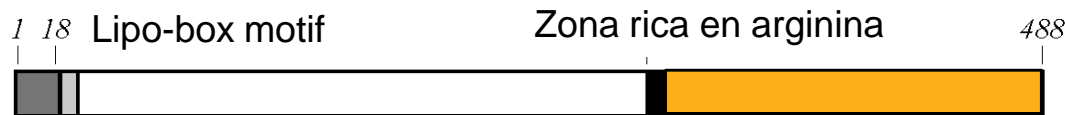


- Preparado en suspensión para inyección

Dose	NHBA-GNA1030	fHBP-GNA2091	NadA	OMV	Al ³⁺
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

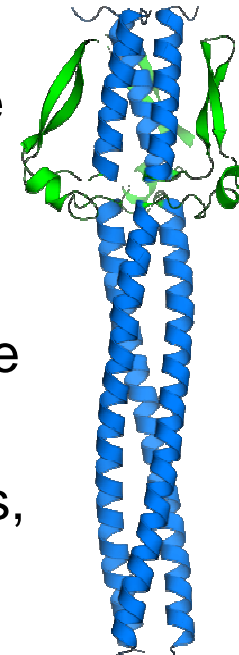
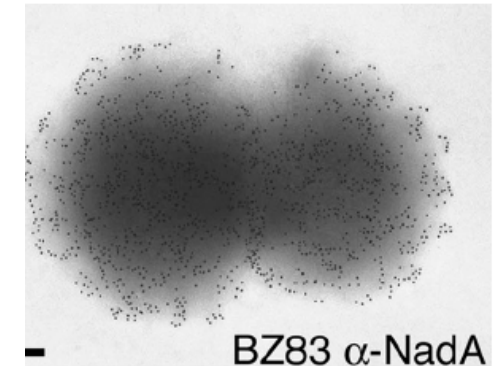


NadA es un transportador trimérico de superficie

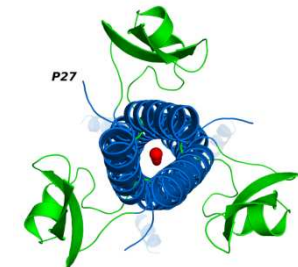
Neisseria Adhesin A (adhesina A de la *Neisseria*)



- 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



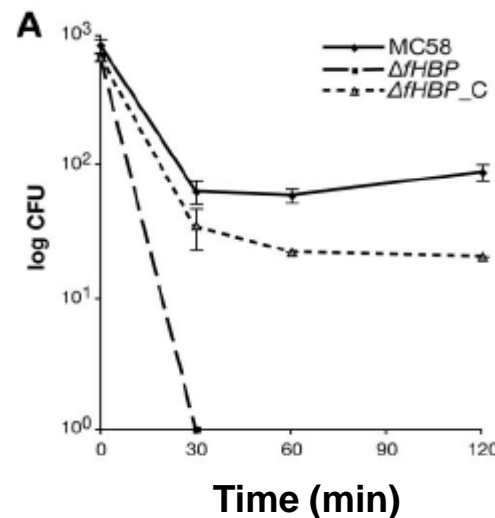
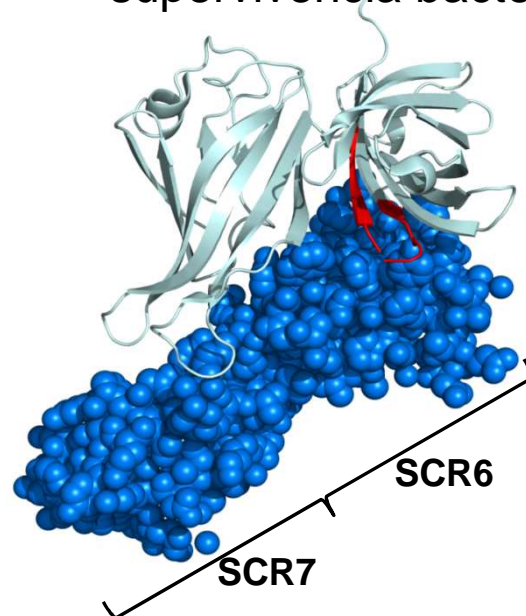
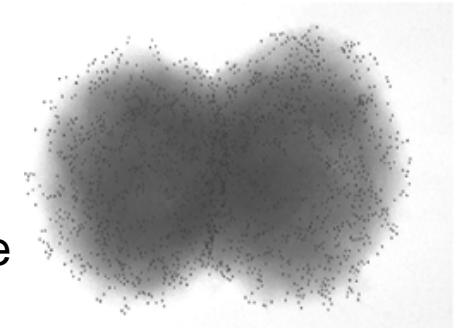
view from top
(zoom)



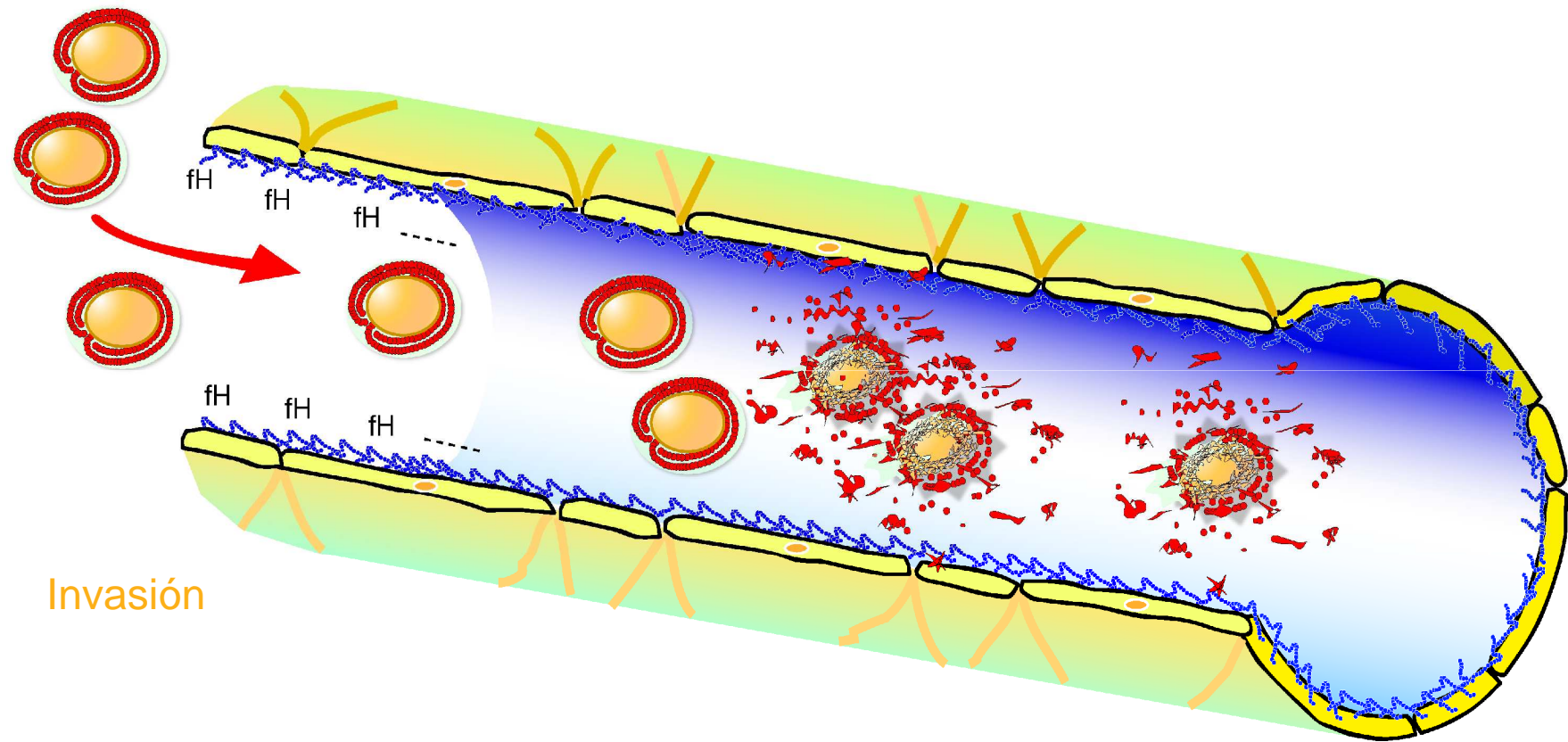
fHbp es una lipoproteína de superficie

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



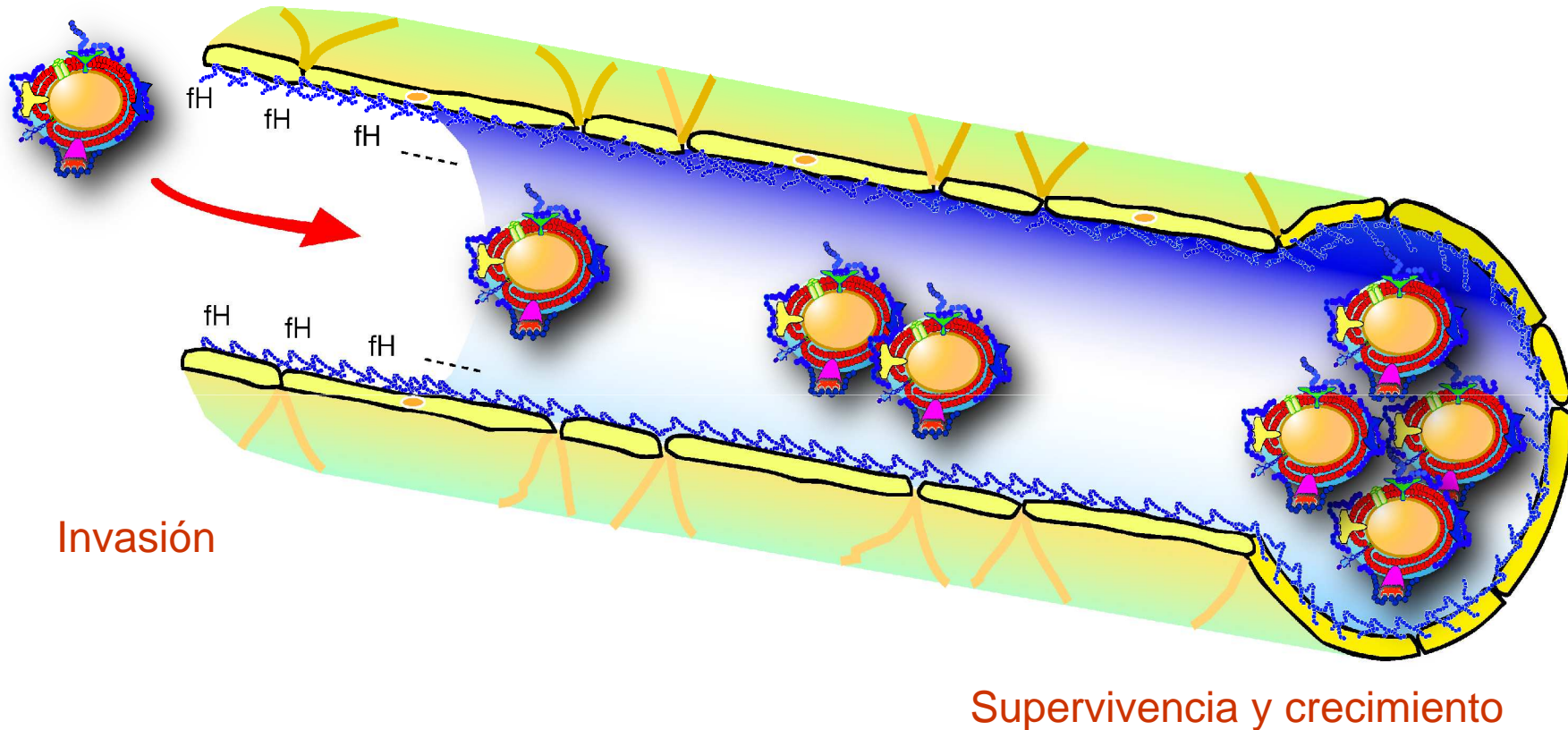
La bacteria es reconocida como “extraña” por la vía alternativa del Complemento, transportada por la proteína C3: el Complemento la destruye



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

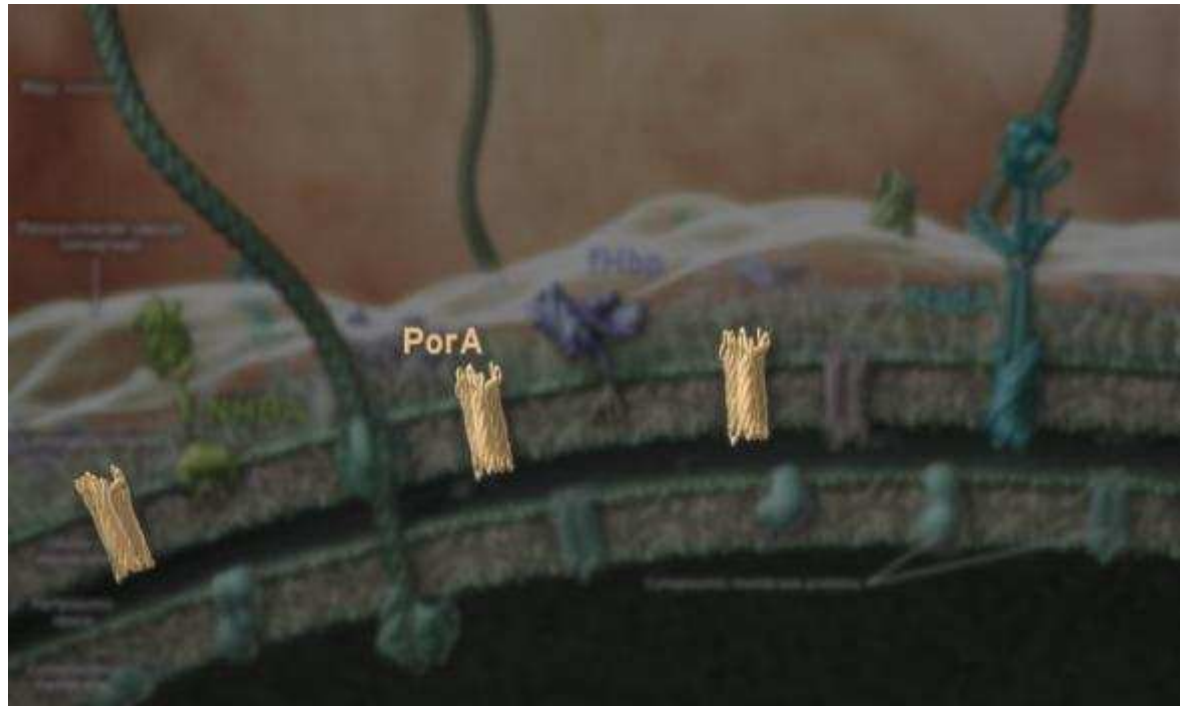


La fHbp transporta solo factor H humano, lo que explica la **especificidad de especie** de los meningococos y la ausencia de un **modelo animal** para esta bacteria

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 ¹⁻³
- **fHbp: Proteína transportadora del factor H**
 - Se liga al factor H, para permitir la supervivencia bacteriana ^{4,5} en sangre
- **NHBA: Antígeno de la Neisseria ligado a la heparina**
 - Se une a la heparina para aumentar la resistencia al suero, de la bacteria⁶⁻⁸
- **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.



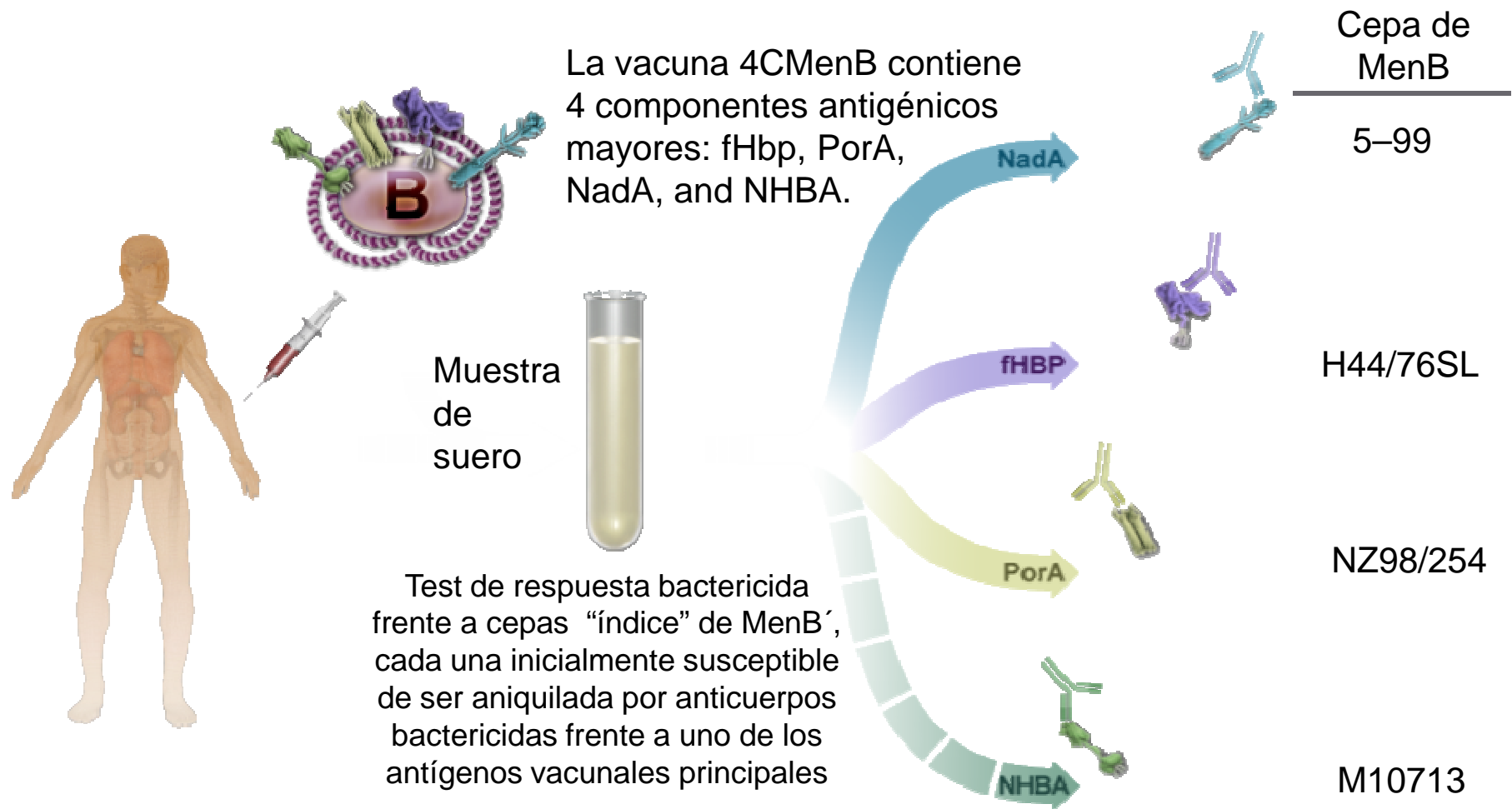
Inmunogenicidad demostrada

(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)

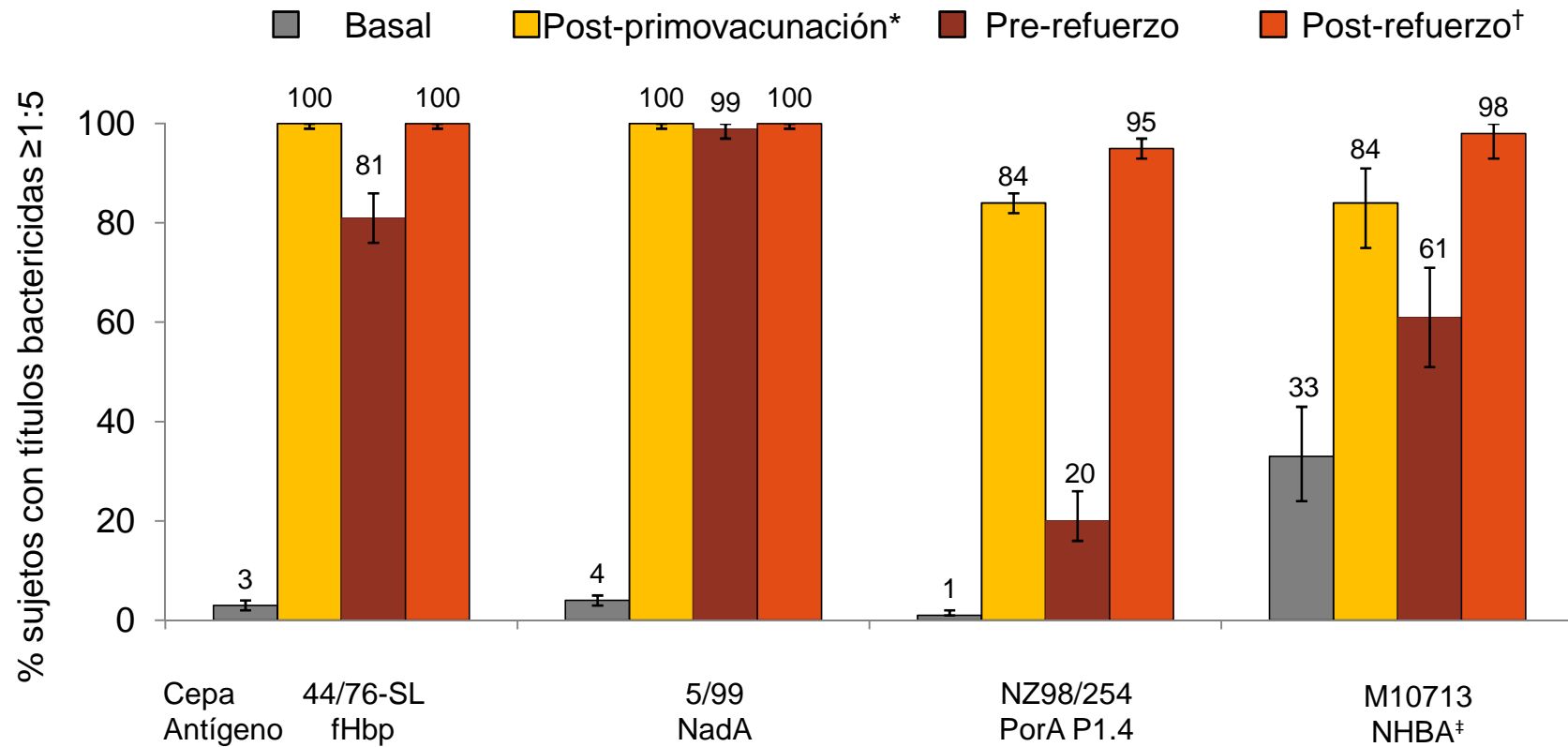
Cepas de Meningococo B de referencia para medir respuestas Antígeno-Específicas anti-SBA en vacunados



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.

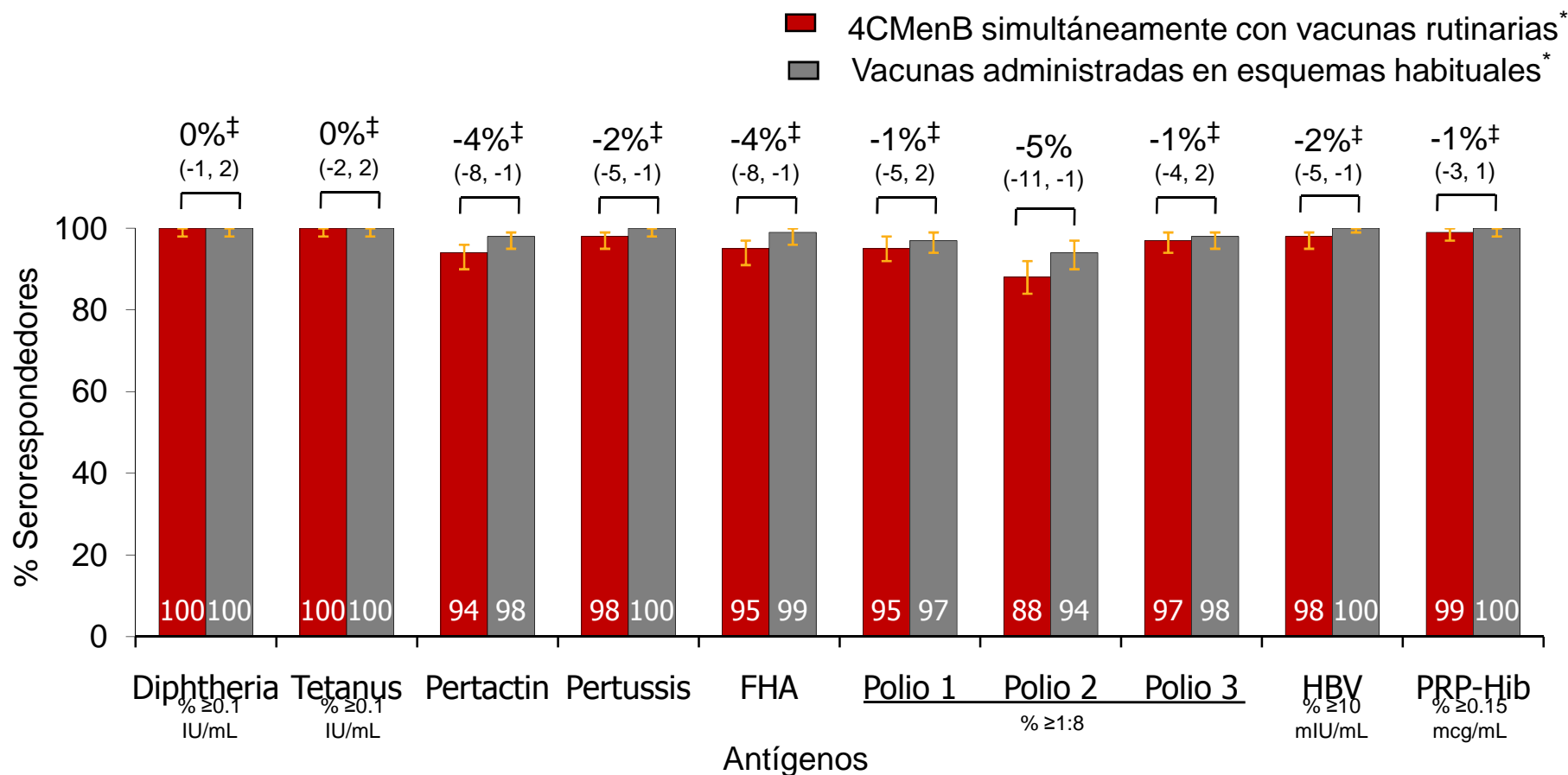
†Sangre extraída a los 13 meses, N=421–424. ‡N=100.

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

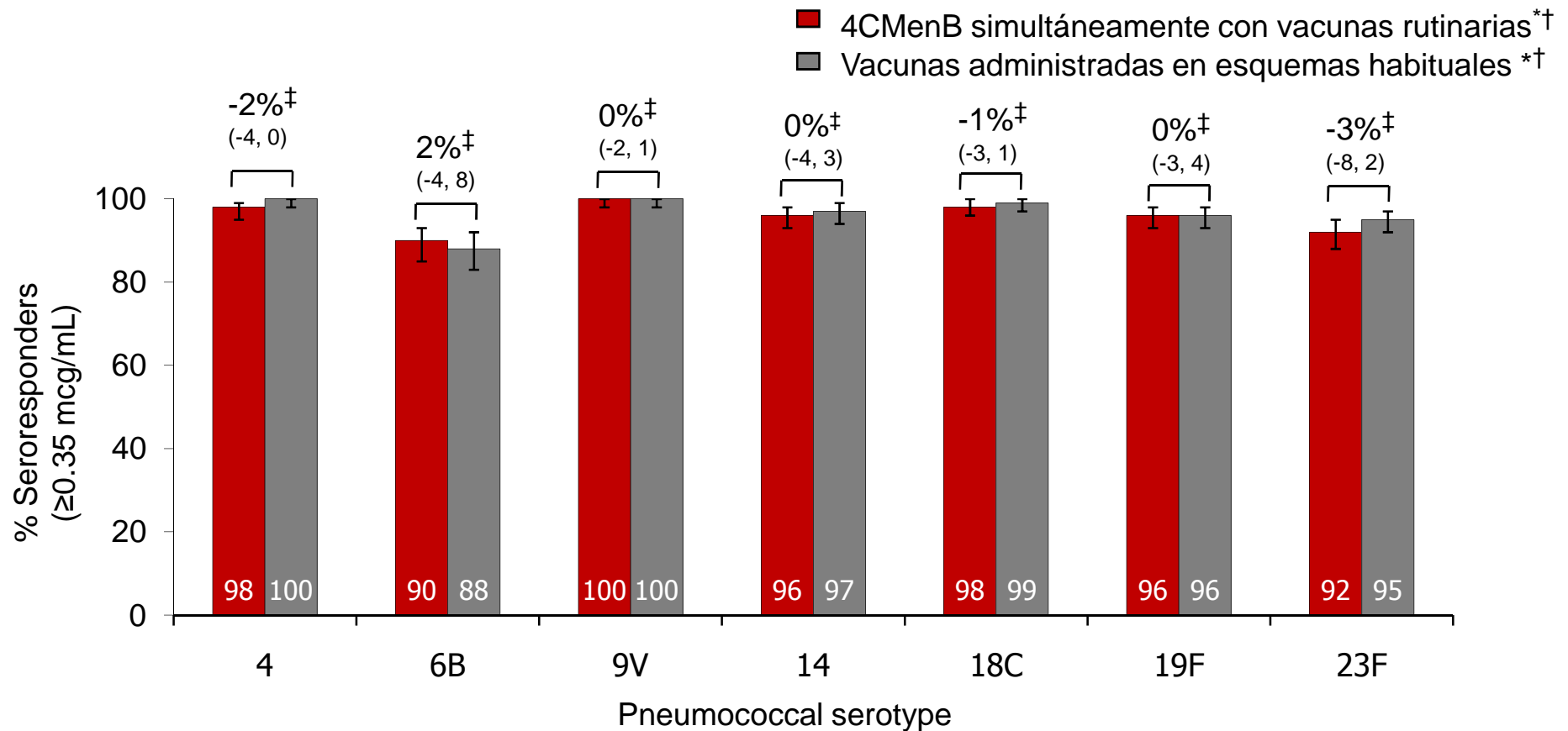


*Vacunas rutinarias: Pnconj-7v and DTaP-HBV-IPV/Hib; †n=238–248

‡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

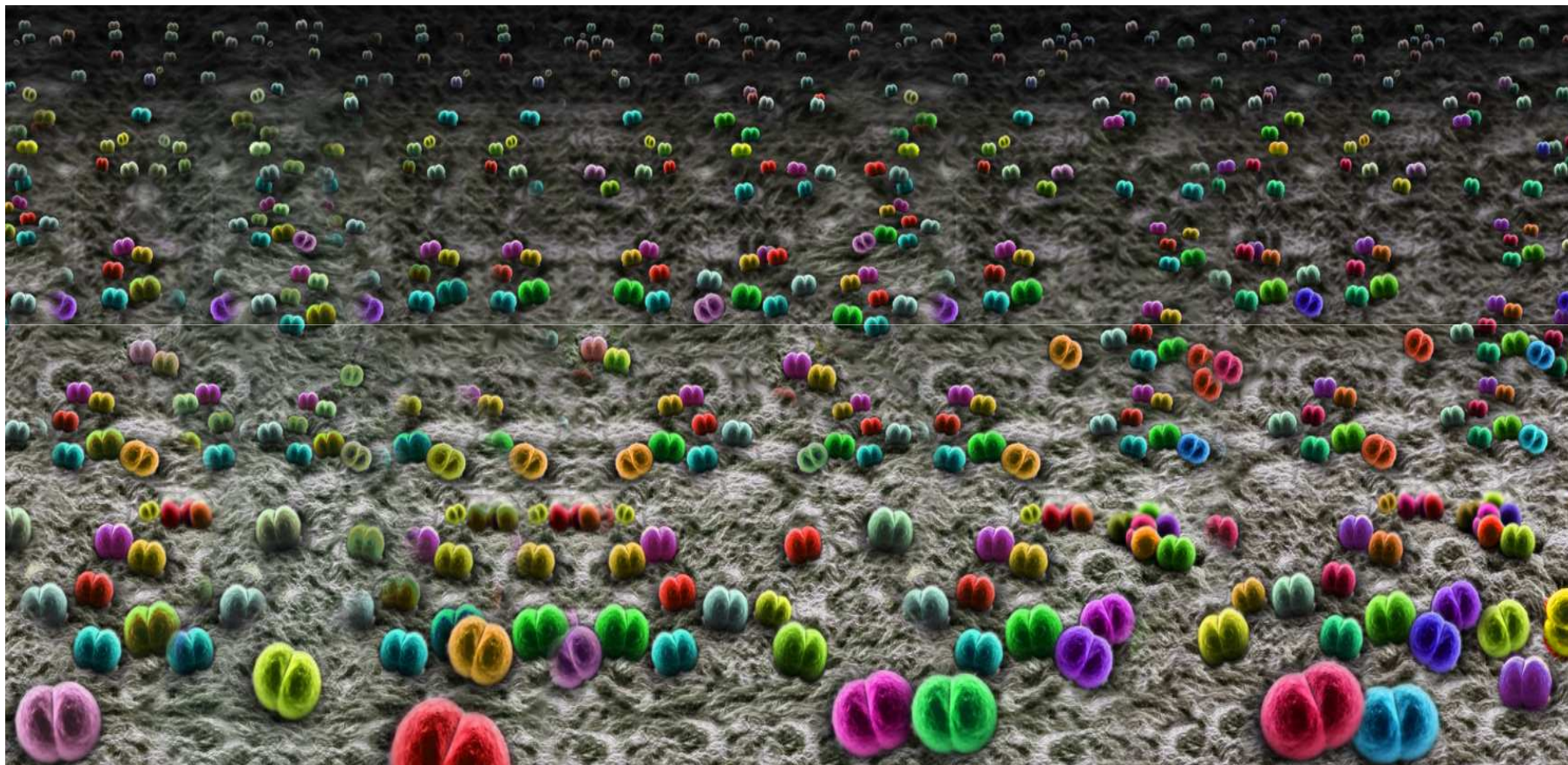


* Vacunas rutinarias: Pnconj-7v and DTaP-HBV-IPV/Hib. †n=242-243.

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

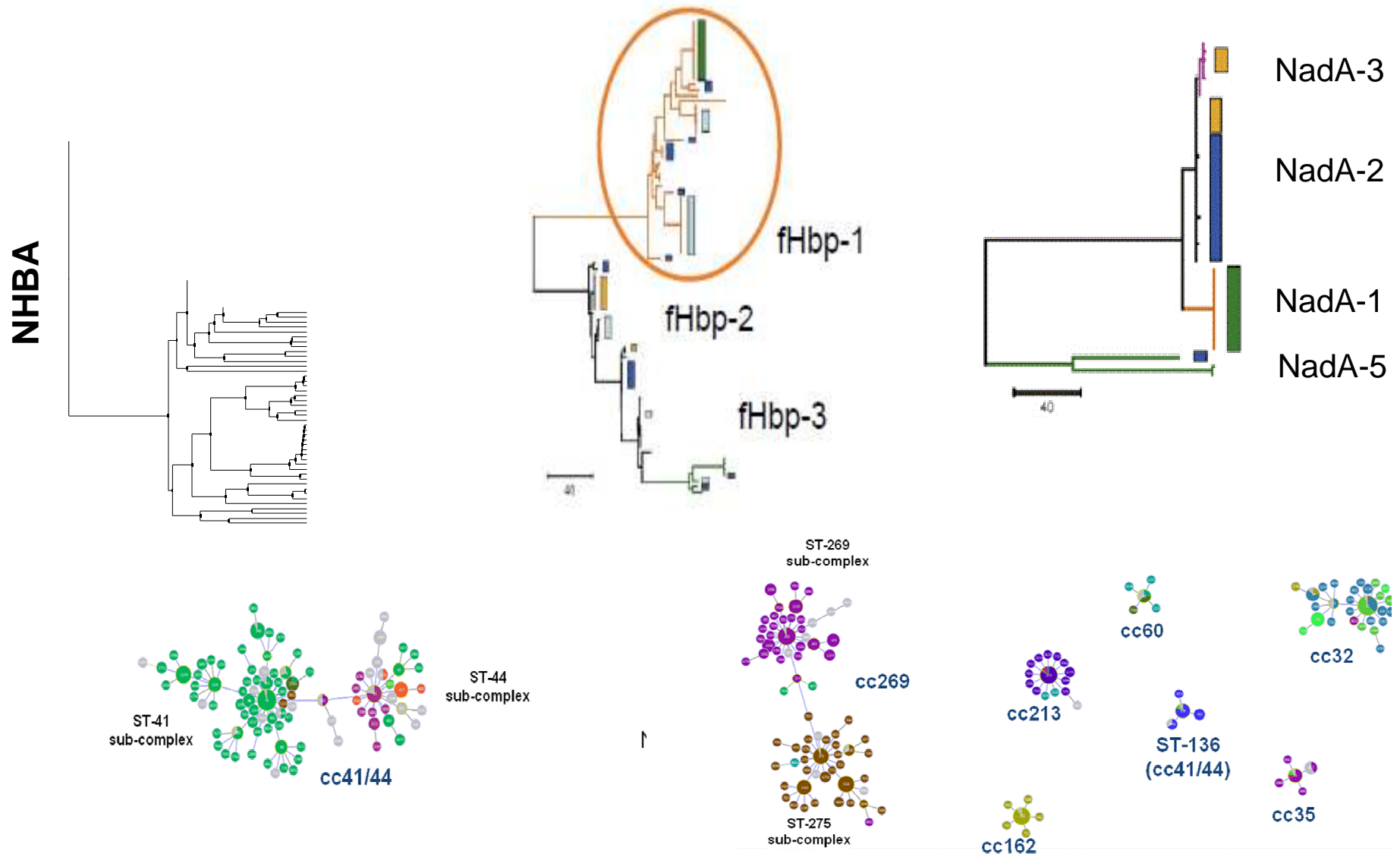
Vesikari T, et al. Presented at the 17th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 11-16 September 2010; Banff, Canada; Poster #180.

¿puede la vacuna cubrir diferentes cepas?

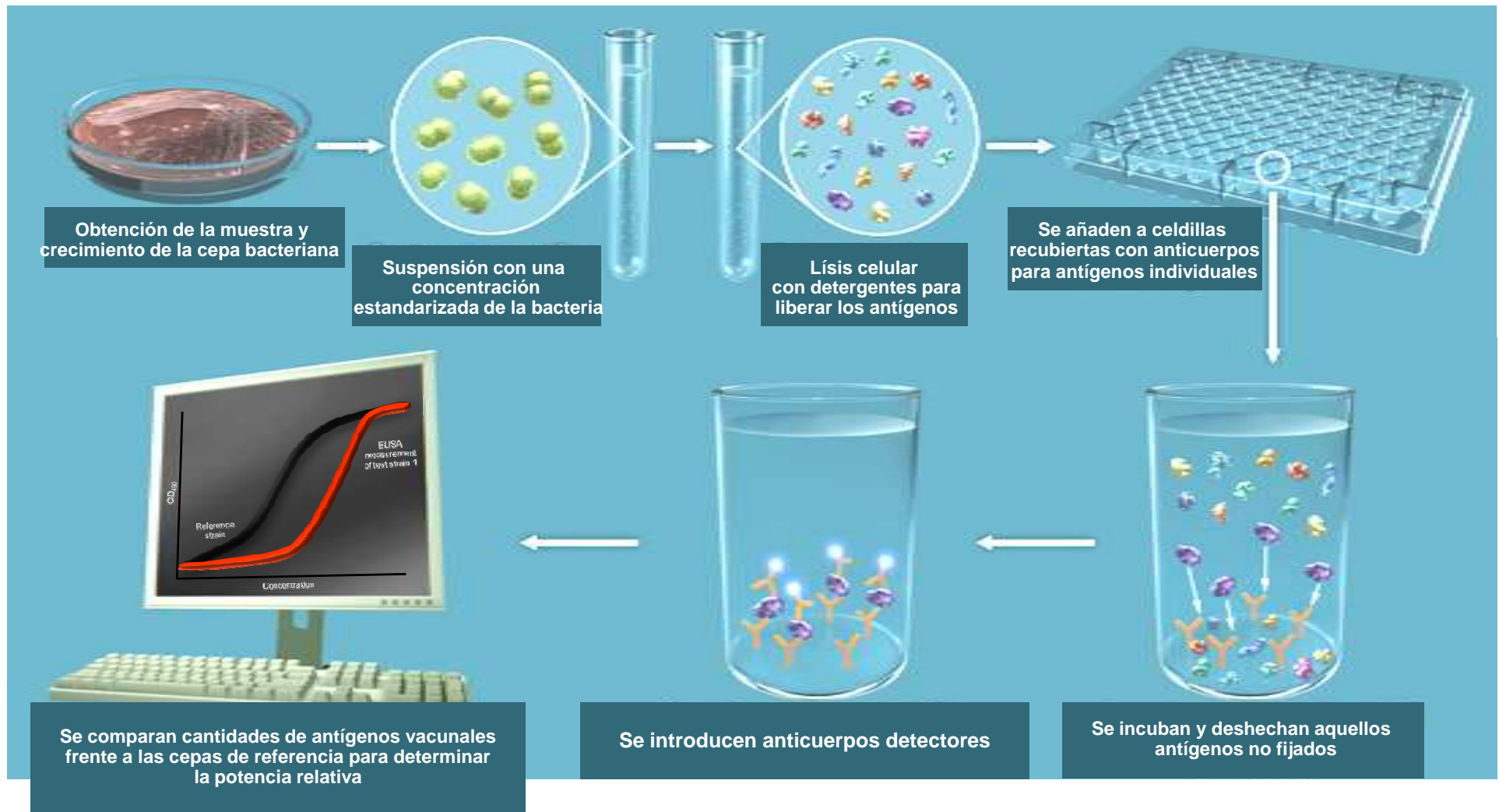


Antígeno: variabilidad y distribución en complejos clonales

MLST no sirve para predecir la cobertura de a vacuna

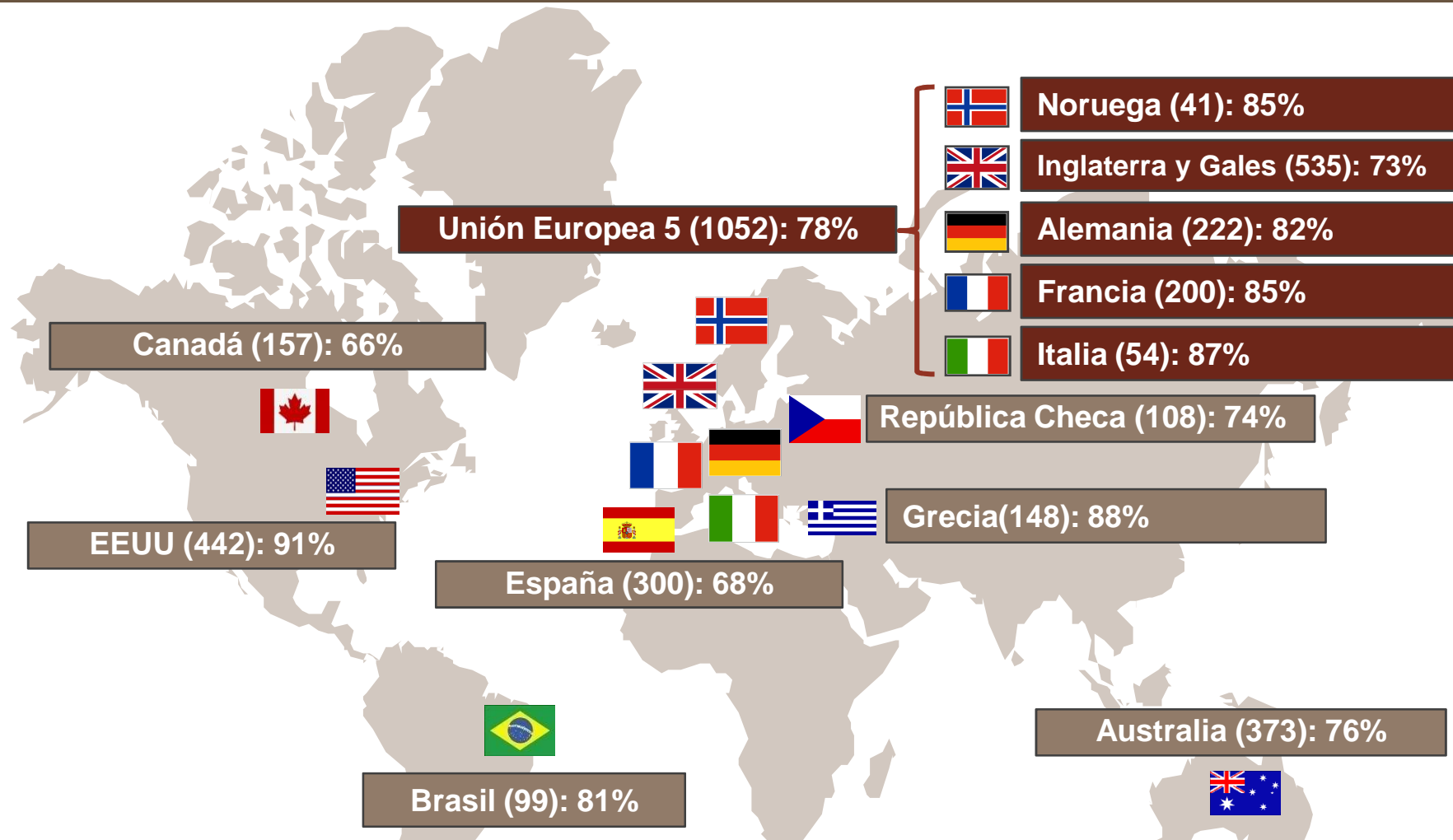


MATS ELISA:



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.**