

## Vacuna universal frente a meningococo B

CARMEN RODRÍGUEZ-TENREIRO Y FEDERICO MARTINÓN-TORRES

Unidad de Investigación en Vacunas. Grupo Gallego de Genética, Vacunas e Investigación Pediátrica (G3VIP).

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

carmentenreiro@hotmail.es

### Puntos clave

- La enfermedad meningocócica causada por el serotipo B es la causa de muerte por sepsis más frecuente en nuestro país.
- Las estrategias de desarrollo vacunal basadas en el polisacárido capsular han fracasado, a diferencia de otros serogrupos, por similitud en su composición a estructuras humanas.
- Las vacunas basadas en vesículas de membrana externa (OMV) han mostrado utilidad para serosubtipos concretos, por lo que serían útiles como vacunas a la carta en contextos epidémicos.
- De todas las estrategias seguidas para lograr la "vacuna universal" frente al meningococo B sólo las vacunas recombinantes y la vacunología reversa han logrado inducir respuestas inmunológicas frente a la gran mayoría de cepas de meningococo B.
- Los ensayos clínicos realizados con la vacuna recombinante rLP2086 en adultos y adolescentes (fase I/II) ponen de manifiesto que la vacuna es capaz de generar anticuerpos frente a todas las cepas de meningococo B y que su perfil de seguridad es adecuado.
- Los resultados recientemente publicados de un ensayo clínico en fase III de la vacuna rMenB + OMV NZ indican una amplia cobertura de la misma frente a las cepas circulantes de la bacteria, con reactogenicidad similar a la de las vacunas sistemáticas.

### Introducción

El serogrupo B del meningococo (diplococo gramnegativo perteneciente al género *Neisseria*) es el responsable del nivel endémico de enfermedad meningocócica en la mayoría de los países occidentales donde supone la causa más frecuente de muerte por sepsis. La mayor incidencia de la enfermedad meningocócica durante la infancia se detecta entre los 6 meses y los 2 años de vida. La infección se caracteriza por ser inva-

siva y muy agresiva, y puede causar graves secuelas y muerte hasta en un 10-15% de los casos, a pesar de instaurarse un tratamiento antibiótico apropiado.

Además de la clasificación serológica por serogrupos (1A, B, C, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z), hay que añadir otras caracterizaciones antigénicas como los serotipos y serosubtipos, que explican la gran diversidad antigénica y de virulencia de las cepas circulantes dentro de un mismo serogrupo, y que condicionan lógicamente el diseño vacunal. A diferencia de otros serogrupos como el A, C, Y o W135, hasta la fecha no se ha logrado desarrollar y comercializar una vacuna universal frente al serogrupo B. Sin embargo, la última generación de vacunas frente a meningococo B, actualmente en fase 3 de desarrollo clínico, está más cerca de lograrlo. Describimos a continuación los antecedentes, estado actual y perspectivas de la vacunación frente al meningococo B (tabla 1).

### Antecedentes en la búsqueda de la vacuna universal frente a meningococo B

Desde hace más de 30 años se ha estado intentando desarrollar una vacuna eficaz frente al meningococo B, sin embargo, hasta el momento la bacteria ha logrado evadir, con bastante éxito, el sistema inmunitario del huésped por diferentes mecanismos<sup>1</sup>. *Neisseria meningitidis* es una bacteria encapsulada de reservorio humano exclusivo que coloniza el tracto respiratorio superior de aproximadamente un 10% de los seres humanos, aunque puede ser mayor en determinadas épocas del año y según la edad. Esta colonización puede prolongarse de forma asintomática durante meses, pasando desapercibido para el sistema inmunitario.

#### Estrategia centrada en el polisacárido capsular

El primer intento de formulación de una vacuna frente al meningococo B se centró en el empleo del polisacárido capsular, tal y como se ha logrado con los demás serotipos, cuya inmunoprolifaxis se basa en la conjugación de dicho polisacárido con una proteína transportadora<sup>2</sup>. Sin embargo, el polisacárido capsular del meningococo B presenta en su

**Tabla 1.** Estrategias de desarrollo vacunal frente al meningococo B

Vacuna	Componentes
Vacuna basada en el polisacárido capsular	Polisacárido capsular
	Polisacárido capsular unido covalentemente a proteínas de membrana externa
	Polisacárido capsular conjugado con proteínas transportadoras
	Polisacárido capsular modificado conjugado con toxoide tetánico
Vacunas basadas en vesículas de membrana externa	Monovalentes (Cuba, Noruega, Nueva Zelanda)
	Polivalentes (Holanda, Reino Unido)
	Con proteínas recombinantes (OMV IpxL2-/synX-)
Vacunas basadas en nuevos antígenos	rLP2086
	Vacunología reversa
	rMenB rMenB + OMV NZ

estructura un ácido siálico similar al presente en las células neuronales embrionarias humanas<sup>3</sup>, concretamente, un polímero alfa<sup>2-8</sup> ligado al ácido N-acetilneuramínico que hace posible, por un lado, generar autoinmunidad y, por otro, inducir un fenómeno de tolerancia inmunitaria. De hecho, la inmunogenicidad de la primera vacuna desarrollada fue muy limitada<sup>4</sup>.

Con el propósito de dar un paso adelante en el desarrollo de la vacuna, el polisacárido capsular se unió covalentemente a proteínas de membrana externa (OMP) pero tras los estudios *in vivo* las IgM detectadas presentaban vida media corta y poca avidéz<sup>5</sup>. El paso siguiente se centró en la conjugación del polisacárido con proteínas transportadoras, como por ejemplo toxoide tetánico; el resultado no fue mucho más alentador ya que se puso de manifiesto tolerancia inmunológica a los glucopéptidos siálicos de la cápsula. Finalmente, previo a la conjugación se modificó también el polisacárido capsular, y aunque en este caso se encontró capacidad inmunógena en ratones, su empleo quedó limitado por poseer actividad generadora de autoanticuerpos<sup>6</sup>.

#### Estrategia centrada en las vesículas de membrana externa

La siguiente generación de vacunas se centró en las proteínas de membrana externa. Se vio que la mejor formulación era como vesículas de membrana externa (OMV) que además de dichas proteínas incluyen lipopolisacárido, proteínas periplásmicas y fosfolípidos<sup>7</sup>.

De las diferentes proteínas de membrana externa que posee el meningococo B la porina A es la que ha demostrado mayor capacidad antigénica<sup>8</sup>, sin embargo existen muchos tipos de porina A con capacidad antigénica específica frente a las distintas cepas de la bacteria. Esa especificidad hace muy útiles estas vacunas frente a cepas concretas de meningococo ("vacunas a la carta"), pero no para la prevención de la enfermedad de manera universal. Basándose en este tipo de formulación se desarrollaron 2 vacunas para el control de sendas epidemias en Noruega y Cuba, sin embargo presentan una gran limitación, ya que no protegen frente a la enfermedad a niños menores de 4 años donde la incidencia de la enfermedad es superior<sup>9</sup>. Siguiendo en la misma línea de

trabajo se preparó una vacuna basada en la cepa causante de una gran epidemia en Nueva Zelanda entre los años 1991 y 2001<sup>10</sup>. Los resultados obtenidos tras la administración de esta vacuna fueron bastante esperanzadores ya que tras la administración de la tercera dosis de vacuna se logró una adecuada respuesta humoral en un 53% de los lactantes de edades comprendidas entre 6 y 8 semanas<sup>11</sup>, en un 74-76% de los niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 12 años y en un 96% de los adultos que la recibieron<sup>12</sup>. Los resultados mejoraron tras la administración de la dosis de recuerdo<sup>13</sup>. Esta vacuna se ha utilizado en Nueva Zelanda hasta el año 2008, y se han publicado datos preliminares de efectividad de un 80% (52,5-91,6%) en niños de 6 meses a 5 años de edad, y de 84,8% (59,4-94,3%), para niños de 6 meses a 3 años de edad<sup>14</sup>.

Para aumentar la cobertura de la vacuna se diseñó un nuevo preparado hexavalente que incluía 6 porinas A (incluidas las de la cepa de Nueva Zelanda) repartidas en 2 vesículas de membrana externa. Los resultados tras la administración de la vacuna en niños de edades comprendidas entre las 8 semanas y los 8 años dependieron, en gran medida, del tipo de porina A que expresase el serosubtipo de meningococo, encontrándose precisamente la menor respuesta inmunitaria para los serotipos más comunes<sup>15</sup>. Otra conclusión importante que se derivó de este estudio es la dificultad de la vacuna para lograr inmunidad a largo plazo ya que a los 32-42 meses de edad los niños presentaban valores de anticuerpos similares a los que tenían antes de la administración de la primera dosis de vacuna<sup>16</sup>. Se logró un discreto incremento en la cobertura de la vacuna al incluir en la formulación una tercera vesícula con 3 porinas adicionales. El paso siguiente ha sido combinar distintas vesículas, algunas con porina A y otras con proteínas de membrana minoritarias y lipopolisacáridos<sup>17</sup>. Las limitaciones de este tipo de vacunas radican en el propio proceso de preparación, ya que para la extracción del lipopolisacárido tóxico se emplean agentes tensioactivos que pueden eliminar también antígenos de superficie esenciales. Además, la cobertura de la vacuna sigue siendo limitada. Por otro lado, la limitada persistencia de la respuesta inmunitaria conllevaría la necesidad de adminis-

tración de numerosas dosis de vacuna. Más recientemente se ha desarrollado un prototipo basado en OMV de una cepa modificada genéticamente, de momento sólo ensayada en adultos<sup>18</sup>.

## Nueva generación de vacunas universales frente a meningococo B

Existen en este momento 2 prototipos de vacuna universal frente a meningococo B que hayan superado la fase I de desarrollo clínico: una basada en el antígeno rLP2086, y otra generada mediante la estrategia de la vacunología reversa.

### rLP2086

La identificación de la lipoproteína de membrana externa LP2086 (GNA1870), conocida también como proteína de unión del factor H humano (fHbp), supuso un gran avance en la búsqueda de la vacuna universal frente al meningococo B. Esta lipoproteína es una proteína de superficie que se expresa en casi todas las cepas aisladas de meningococo B y se ha visto que es capaz de generar anticuerpos en humanos<sup>19</sup>. La LP2086 es la responsable de reclutar factor H del complemento en la superficie de la bacteria provocando la desregulación del complemento y logrando aumentar la supervivencia de la bacteria en un 50%.

De acuerdo con las secuencias de aminoácidos de la lipoproteína, LP2086 puede clasificarse en 2 subfamilias, A y B, de forma que en la vacuna recombinante en investigación, rLP2086, se ha incluido un miembro de cada familia con el fin de extender su cobertura a todas las cepas de meningococo B<sup>20</sup>. Se han finalizado los estudios en fase I en adultos con la vacuna recombinante rLP2086, de los que se puede concluir que la inmunogenicidad depende de la dosis y el perfil de seguridad es aceptable. Se están realizando estudios en fase II en adolescentes y está previsto el inicio del fase I en lactantes.

### Vacunología reversa

La secuenciación del genoma del meningococo ha abierto la puerta al desarrollo de nuevas vacunas basadas en el procedimiento conocido como vacunología reversa<sup>21</sup>. Mediante esta nueva aproximación han sido identificados 28 nuevos antígenos en el meningococo B que son capaces de generar anticuerpos con acción bactericida<sup>22</sup>, entre ellos LP2086. Sin embargo la cartera de antígenos no se limita únicamente a esta lipoproteína sino que se han seleccionado otros 4 antígenos: NadA (implicado en la adherencia del meningococo a las células epiteliales), NHBA (también conocido como 2132, cuya función es proteger la bacteria aumentando su supervivencia), GNA2091 y GNA1030. Para facilitar la producción a gran escala de la vacuna se prepararon 2 proteínas de fusión, las proteínas recombinantes NHBA-GNA1030 y GNA2091-fHBP mientras que el antígeno NadA se incorporó solo. La primera vacuna diseñada con estas proteínas recombinantes y el antígeno NadA recibió el nombre de rMenB. En esta vacuna se incluyó hidróxido de aluminio como adyuvante. El diseño de la vacuna (rMenB + OMV NZ) se completó con vesículas de membrana de la cepa de Nueva Zelanda con el objetivo de aumentar la cobertura de la vacuna<sup>23</sup>. Los ensayos clínicos con esta vacuna, conocida también como 5CVMB, se

encuentran en fase II/III. La publicación de los resultados del último ensayo en fase III realizado en Europa en 3.600 niños pone de manifiesto que la mayoría de los niños vacunados con rMenB + OMV NZ en combinación con las vacunas habituales mostraron una sólida respuesta inmunológica contra todos los antígenos del meningococo B. Además, el perfil de seguridad es adecuado, con reacciones leves y transitorias que siguen el patrón de las vacunas sistemáticas<sup>24</sup>. El pasado mes de diciembre se ha presentado a la Agencia Europea del Medicamento la solicitud de comercialización de esta vacuna.

Las 2 alternativas reales con las que contamos en la actualidad para hacer prevención frente a la enfermedad por meningococo contienen antígenos que están relacionados con el complemento. Recientemente nuestro grupo de investigación en enfermedad meningocócica (red ESIGEM-www.esigem.org) en un trabajo colaborativo del International Meningococcal Disease Consortium, establecía las bases genéticas de la susceptibilidad individual a la enfermedad meningocócica: son precisamente las variaciones en los genes del factor H del complemento y la proteína 3 relacionada con el factor H del complemento las que determinan que un individuo sea susceptible o no al meningococo<sup>25</sup>. Estos resultados nos invitan a pensar que quizás nos encontremos ante el verdadero "punto débil" de tan devastadora bacteria y que las nuevas vacunas en desarrollo estén por fin en la dirección correcta.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

1. Lo H, Tang CM, Exley RM. Mechanisms of avoidance of host immunity by *Neisseria meningitidis* and its effect on vaccine development. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:418-27.
2. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:21-30.
3. Finne J, Leinonen M, Mäkelä P. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet.* 1983;2:355-7.
4. Wyle F, Artenstein M, Brandt B, Tramont E, Kasper D, Alteiri P. Immunologic response of man to group B polysaccharide vaccines. *J Infect Dis.* 1972;126:514-22.
5. Mandrell R, Zollinger W. Measurement of antibodies to meningococcal group B polysaccharide: Low avidity binding and equilibrium binding constants. *J Immunol.* 1982;129:2172-8.
6. Jennings H, Roy R, Gamian A. Induction of meningococcal group B polysaccharide-specific IgG antibodies in mice by using an N-propionylated B polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Immunol.* 1986;137:708-10.
7. Devoe IW, Gilchrist JE. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med.* 1973;138:1156-67.
8. Peeters C, Rümke H, Sundermann L, Rouppe van der Voort E, Meulenbelt J, Schuller M, et al. Phase I clinical trial with a hexavalent PorA containing meningococcal outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine.* 1996;14:1009-15.
9. Jodar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet.* 2002;359:1499-508.
10. Sexton K, Lennon D, Oster P, Aaberge I, Martin D, Reid S, et al. Proceedings of the Meningococcal Vaccine Strategy World Health Organization satellite meeting, 10 March. 2004, Auckland, New Zealand. *N Z Med J.* 2004;117:1 p preceding U1027.
11. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. McNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine.* 2005;23:2191-96.
12. Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, Tilman S, Ypma E, Martin D. Immunogenicity and safety of a strain-specific cMenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand. *Vaccine.* 2007;25:3075-79.

13. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine*. 2005;23:2191-96.
14. ● Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A, O'Hallahan J. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. *Int J Epidemiol*. 2009;38:413-8.
15. ● Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines —an unfinished story. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:112-24.
16. Borrow R, Goldblatt D, Balmer P, Dawson M, Andrews N, Miller E, et al. Avidity maturation following vaccination with a meningococcal recombinant hexavalent PorA OMV vaccine in UK infants. *Vaccine*. 2002;20:2592-96.
17. Zollinger WD, Donets M, Brandt BL, Ionin B, Moran EE, Schmiel D, et al. Multivalent group B meningococcal vaccine based on Native Outer Membrane Vesicles (NOMV) has potential for providing safe, broadly protective immunity. 16th International Pathogenic *Neisseria* Conference. 2008; Rotterdam, Netherlands; Sept 7-12. 2008. Abstract O35.
18. Keiser PB, Gibbs BT, Coster TS, Moran EE, Stoddard MB, Labric JE, et al. A phase 1 study of a group B meningococcal native outer membrane vesicle vaccine made from a strain with deleted *lpxL2* and *synX* and stable expression of *opcA*. *Vaccine* 2010. En prensa.
19. ● Nissen MD, Marshall HS, Richmond P, Lambert SB, Robertson D, Gruber WC, et al. A randomized, placebo controlled, double-blind, phase 1 trial of ascending doses of meningococcal group rLP2086 vaccine. En: *Proceedings of the 26th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases*. 2008.
20. Giuliani MM, Santini L, Brunelli B, Biolchi A, Arico B, Di Marcello F, et al. The region comprising amino acids 100-255 of *Neisseria meningitidis* lipoprotein GNA 1870 elicits bactericidal antibodies. *Infect Immun*. 2005;73:1151-60.
21. Girard MP, Preziosi MP, Aguado MT, Kieny MP. A review of vaccine research and development: meningococcal disease. *Vaccine*. 2006;24:4692-00.
22. Litt DJ, Savino S, Beddek A, Comanducci M, Sandiford C, Stevens J, et al. Putative vaccine antigens from *Neisseria meningitidis* recognized by serum antibodies of young children convalescing after meningococcal disease. *J Infect Dis*. 2004;190:1488-97.
23. Giuliana MM, Biolchia A, Serrato D, Ferlicca F, Vienken K, Oster P, et al. Measuring antigen-specific bactericidal responses to a multicomponent vaccine against serogroup B meningococcus. *Vaccine*. 2010;28:5023-30.
24. ● Vesikari T. Immunogenicity of an Investigational Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine in Healthy Infants at 2, 4 and 6 Months of Age, presented at the 17th International Pathogenic *Neisseria* Conference, September 11-16, 2010, Banff, Canada.
25. Davila S, Wright VJ, Khor CC, Sim KS, Binder A, Breunis WB, et al. International Meningococcal Genetics Consortium. Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nat Genet*. 2010;42:772-6.