

# La inmunización activa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B

José Antonio Navarro-Alonso

Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Murcia. España.

Debido a la alta morbilidad y mortalidad mundial causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B, se revisan las distintas estrategias actuales de vacunación. Por una parte, las vacunas ya ensayadas a gran escala, que incluyen las basadas en la proteínas de membrana externa, especialmente las de clase 1. Por otra parte, se pasa revista a otras vacunas en distintas fases de desarrollo, desde aquellas en las que se modifica la composición de la cápsula polisacárida o se conjuga con proteínas, hasta aquellas otras en las que por técnicas de ADN recombinante se obtienen vacunas que expresan los serosubtipos prevalentes en una determinada zona geográfica. También se plantean los retos que se vislumbran tras la secuenciación del genoma del meningococo B.

**Palabras clave:** Vacunación. Meningococo B. Proteínas de membrana externa.

Active immunization against serogroup B *Neisseria meningitidis*

Serogroup B *Neisseria meningitidis* causes high morbidity and mortality rates over the world. This article reviews the current vaccination strategies against this microorganism, including vaccines already tested on a large scale, particularly those based on class 1 outer membrane proteins, and vaccines in different stages of development. The latter involve several approaches, such as modification of the polysaccharide capsule composition or conjugation with proteins, and the use of recombinant DNA techniques to obtain vaccines that express the prevalent sero-subtypes in a particular geographical area. The challenges that have emerged with the sequencing of the meningococcus B genome are also addressed.

**Key words:** Active immunization. Serogroup B meningococcus. Outer membrane proteins.

## Introducción

La enfermedad meningocócica representa una de las infecciones más temidas por su rápida progresión y su tendencia a originar brotes epidémicos. Igualmente, la mortalidad en la sepsis puede alcanzar hasta el 20-50% y, en los países industrializados donde se ha conseguido la práctica eliminación de otras enfermedades infecciosas graves de la infancia (enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b y por *Neisseria meningitidis* serogrupo C) mediante las políticas de vacunación sistemática, la enfermedad meningocócica por serogrupo B es, actualmente, una de las causas más frecuentes de muerte debida a una infección. La enfermedad por el serogrupo B, al igual que la causada por otros serogrupos, es poco frecuente en los primeros meses de vida, probablemente por la transferencia pasiva de los anticuerpos maternos transplacentarios, pero las tasas específicas de ataque aumentan posteriormente hasta alcanzar un pico entre los 6 meses y los 2 años para ir decayendo durante la niñez. La mayoría de los adultos poseen inmunidad protectora, presumiblemente por haber padecido infecciones subclínicas por *Neisseria* spp. por contacto con otras bacterias con reactividad cruzada o por haber sido portador asintomático de meningococo.

En Europa, entre el 50 y el 90% de la enfermedad meningocócica se debe al serogrupo B, y es especialmente elevada en Noruega, Holanda, Alemania y Dinamarca. En las últimas décadas se han registrado brotes epidémicos de desarrollo gradual en Islandia, Noruega, Bélgica y España. En América se han declarado epidemias en Cuba, Brasil, Chile y Estados Unidos de Norteamérica. Por el contrario, las epidemias por este serogrupo son muy infrecuentes en África y en otras zonas en desarrollo.

Los primeros intentos de inmunoprofilaxis activa frente a *N. meningitidis* serogrupo B se remontan a la década de 1970 y fueron bastante desalentadores. Por una parte, se utilizó el polisacárido capsular, sin que pudiera demostrarse un incremento de los anticuerpos específicos por ser poco inmunógeno<sup>1</sup> y por tener la misma estructura de ácido polisialico que algunos oligosacáridos presentes en células humanas<sup>2</sup>. Por otra, se unió no covalentemente el polisacárido a proteínas de membrana externa (OMP), con lo que se observaron respuestas de IgM de corta vida media y de poca avidéz<sup>3</sup>. Por tanto, y a la vista del escaso éxito conseguido al utilizar la estructura del polisacárido capsular, se ha estudiado la respuesta inmunitaria en seres humanos tras la colonización y tras el padecimiento de la enfermedad meningocócica para poder aplicar estos conocimientos al desarrollo de una vacuna eficaz frente al serogrupo B<sup>4</sup>. Paralelamente, se han utilizado a gran escala vacunas que utilizan como antígenos las proteínas

Correspondencia: Dr. J.A. Navarro-Alonso.  
Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad.  
Ronda de Levante, 11. 30008 Murcia. España.  
Correo electrónico: josea.navarro2@carm.es

Manuscrito recibido el 03-09-2002; aceptado el 09-01-2003.

TABLA 1. Antígenos candidatos a formar parte de la vacuna antimeningocócica B

Antígeno	Función	Clasificación	Tipificación	Heterogenicidad	Mimetismo	Anticuerpos bactericidas
Polisacárido capsular	Protege frente a bacteriólisis dependiente de complemento y a fagocitosis	13 serogrupos (A,B,C,E29,H,I,K,L,M,W135,X,Y,Z)	Serogrupo	-	+	-
Porina A	Crean poros a través de los que pasan solutos hidrofílicos	Proteína de membrana externa clase 1	Serosubtipo	++	-	+++
Porina B	Crean poros a través de los que pasan solutos hidrofílicos	Proteína de membrana externa clase 2 o 3	Serotipo	++	-	+
Proteína M	Desconocida	Proteína de membrana externa clase 4	-	-	-	-
Proteínas de opacidad a y c	Adherencia a células del huésped	Proteínas de membrana externa clase 5	-	++	-	+++
Pili	Adherencia a epitelios, endotelios y hematíes	Clases I y II	-	++	-	++
IRP*	Adquisición de hierro del humano y transporte a la célula	-	-	+	-	++
Lipooligosacárido	Endotoxina	13 inmunotipos	Inmunotipo	+	+	-

\*Proteínas reguladas por hierro. Modificada de Herbert et al<sup>6</sup>.

de membrana externa y se han ensayado vacunas en las que se ha modificado la composición del polisacárido de la cápsula.

### Estructura de *N. meningitidis*

*N. meningitidis* es un diplococo aerobio gramnegativo que se clasifica en serogrupos según la reactividad inmunológica de sus polisacáridos capsulares, en serosubtipos según la composición de sus proteínas de membrana externa clase 1, en serotipos en base a las proteínas clase 2 y 3, y en inmunotipos por los lipooligosacáridos. Diversos métodos moleculares (análisis electroforético de isoenzimas, secuenciación de genes *housekeeping* y electroforesis de campo pulsado) permiten estimar la relación genética de los clones de meningococos, la naturaleza de sus cambios evolutivos, la existencia de "clones hipervirulentos" y su potencial de causar epidemias, con independencia del serogrupo. Recientemente se ha descrito la capacidad del meningococo de modificar los genes que codifican su cápsula (*capsular switching*)<sup>5</sup>, lo cual podría suponer un importante mecanismo de evasión de la respuesta inmunitaria, como también se ha descrito en otros patógenos capsulados.

### Vacunas potenciales frente a *N. meningitidis* serogrupo B

En base a la estructura del meningococo<sup>6</sup> existirían varias maneras potenciales de preparar una vacuna (tabla 1).

La conjugación del polisacárido capsular con una proteína transportadora es una estrategia muy válida para la fabricación de vacunas frente a los serogrupos A,

C, Y y W135<sup>7</sup>, pero, aunque hay estudios en marcha, no se han conseguido grandes resultados en el caso del meningococo B. Las proteínas de clase 1 (porinas A) generan anticuerpos bactericidas, como se verá más adelante, pero su composición entre las distintas cepas varía mucho; las proteínas de clase 2 y 3 (porinas B) son poco inmunógenas, aunque estudios recientes apuntan lo contrario<sup>8</sup>. Las proteínas de clase 5 y las proteínas C de opacidad, los *pili* y las proteínas reguladas por hierro son muy inmunógenas, lo que las convertiría, al menos en teoría, en buenas candidatas para ser utilizadas como vacunas; la limitación principal a su empleo vendría de la heterogeneidad antigénica entre las distintas cepas.

### Estado actual en el desarrollo de las vacunas frente al serogrupo B

A continuación se revisan las características de las vacunas antimeningocócicas ya utilizadas en seres humanos y las de aquellas que se encuentran en distintas fases de desarrollo (tabla 2).

#### Vacunas basadas en el polisacárido capsular

##### *Vacunas polisacáridas conjugadas*

Con esta aproximación se ha intentado conseguir buenas respuestas séricas conjugando el polisacárido al toxoide tetánico o a otras proteínas, pero los resultados no han sido los esperados<sup>9</sup> por la tolerancia inmunológica del huésped a los glucopéptidos siálicos de la cápsula. Esta sería la solución más sencilla, ya que este antígeno se comparte con todos los miembros de este serogrupo.

TABLA 2. Vacunas frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B en desarrollo

Tipo	Características
Vacunas polisacáridas conjugadas	Polisacárido capsular + "carrier" proteico
Vacunas conjugadas con polisacáridos modificados	Polisacárido capsular modificado + "carrier" proteico
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas con lipopolisacáridos y fosfolípidos combinadas con polisacárido capsular de meningococo serogrupo C
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes no combinadas	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas con lipopolisacárido y fosfolípidos
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes intranasales	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas de administración intranasal
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas-conjugadas	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas con lipopolisacárido y fosfolípidos combinadas con polisacárido capsular de meningococo serogrupo C conjugado con "carrier" proteico
Vacunas recombinantes de proteína de membrana externa mono y multivalentes no combinadas	Cepas manipuladas por tecnología de ADN recombinante, expresando cada una de ellas tres porinas A con significación epidemiológica en una zona geográfica
Vacunas basadas en un antígeno universal	Proteínas clase 5 (OpcA), 22kDa, lipopolisacárido (LPS) y proteínas reguladas por hierro (TbpA y TbpB, FbpA y FetA) <i>N. meningitidis</i> y <i>N. lactamica</i>
Vacunas basadas en inmunidad cruzada con otras Neiserias	Atenuación de cepas del meningococo B prevalentes en una zona geográfica mediante técnicas de ADN recombinante para utilizarlas como vacuna multivalente intranasal
Vacunas atenuadas	

### Vacunas conjugadas y con polisacárido modificado

Para evitar la tolerancia inmunológica de la cápsula se han diseñado vacunas en las que se ha modificado el polisacárido, de manera que contiene grupos propionil en lugar de acetil y posteriormente se ha conjugado con toxoide tetánico, habiendo destacado su alta inmunogenicidad en ratones<sup>10,11</sup>, o con porina B, con síntesis de IgG bactericidas para el meningococo B en primates. La limitación de estas aproximaciones es su capacidad de poseer actividad de autoanticuerpos al unirse al ácido polisiálico, lo cual podría conducir a que atravesaran la placenta y originasen efectos deletéreos en el feto al alterar el regulador del desarrollo neuronal.

### Vacunas derivadas de las proteínas de membrana externa

Estas vacunas se sustentan en el hallazgo de que la proteína de membrana externa clase 1 tiene un papel importante en la aparición de actividad bactericida sérica antimeningocócica específica para el subtipo que coloniza la nasofaringe<sup>12</sup> y tras el padecimiento de una enfermedad invasiva<sup>13</sup>, lo cual han corroborado recientemente Pollard et al<sup>4</sup>. Estos autores enfrentaron sueros de convalecientes de enfermedad por serogrupo B o C con 6 cepas de meningococo B, todas ellas derivadas de una cepa madre en la que, por técnicas de ADN recombinante, se había sustituido la porina A original, por otra porina A distinta<sup>14</sup>, con el fin de medir actividad bactericida sérica, IgG total y subclases e IgM. Las conclusiones de este estudio pueden sintetizarse en los siguientes puntos: a) la actividad bactericida sérica del suero de convalecientes no está relacionada con la presencia del polisacárido capsular del meningococo B, pero sí con el serosubtipo, y b) la mayoría de los anticuerpos IgG tras la infección van dirigidos frente a epitopos conservados no capsulares del microorganismo.

### Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas

En estos preparados, las proteínas de membrana externa de las vacunas se presentan con su conformación original (estructura terciaria) en forma de vesículas (OMV), imitando así lo que ocurre durante el crecimiento normal del meningococo, que constantemente está liberando vesículas de membrana externa que contienen lipopolisacárido, proteínas periplásmicas y fosfolípidos.

Una de estas vacunas es la combinada fabricada por el Instituto Finlay de La Habana, que contiene polisacárido del meningococo C y una mezcla de proteínas de membrana externa de alto peso molecular del meningococo B (B:4.P1.19,15) con lipopolisacárido, fosfolípidos e hidróxido de aluminio<sup>15</sup>. Se comercializa en 20 países (Vamenogoc B-C<sup>®</sup>) y forma parte del calendario rutinario de vacunación en Cuba a las 14 y 22 semanas de vida<sup>16</sup>. Hasta el año 2002 se han aplicado más de 45.000.000 de dosis en todo el mundo<sup>17</sup>. Este preparado se ensayó durante el año 1990 en Río de Janeiro, donde se administraron 2 dosis de vacuna separadas 2 meses, a 1,6 millones de niños de 6 meses a 9 años con seguimiento durante un año. El 38% de los aislamientos de meningococo en la temporada 1989/1990 eran del mismo serogrupo, serotipo y serosubtipo que la vacuna<sup>15</sup>. La efectividad en el total de edades frente al serogrupo C o B confirmados por cultivo o detección antigénica fue del 24 y del 54%, respectivamente. Al desglosar la efectividad por grupos de edades (tabla 3), fue más baja en los menores de 4 años y variaba según la definición de caso, atribuyendo los autores estas diferencias, bien a que la proteína no es inmunógena en lactantes, bien a que la vacunación en adolescentes no es una primovacunación, sino un *booster*<sup>18</sup>.

En Sao Paulo<sup>19</sup>, durante 1989 y 1990, se administró la vacuna producida en Cuba (B:4.P1.19,15) a 2,4 millones de niños de 3 meses a 6 años. La efectividad por aislamiento

TABLA 3. Efectividad de las vacunas antimeningocócicas frente al serogrupo B

País/edad	Fecha	Tipo estudio	N.º de dosis	Efectividad (%)*	IC 95%
Noruega 14-16 años	1989-1991	Ensayo clínico	2	57,2	(27,7,-)
Río de Janeiro 6-23 meses 24-47 meses ≥ 48 meses	1990-1991	Caso/control	2	41 14 71	(-96,82) (-165,72) (34,87)
Sao Paulo 3- < 24 meses 24-47 meses ≥ 48 meses	1989-1990	Caso/control	2	-37 43 74	(< -100,73) (-72,84) (16,92)
Iquique 1-4 años 5-21 años	1987-1989	Ensayo clínico	2	-23 69	(< -100,73) (14,91)

\*Casos confirmados por cultivo o detección antigénica.

bacteriano o por detección antigénica, se expresa en la tabla 3, y cabe destacar que la efectividad no mejoraba cuando el análisis se circunscribía a la cepa vacunal. En niños mayores la efectividad fue superior al 70%, a pesar que el serosubtipo P1.19,15 sólo estuvo presente en el 44% de los aislamientos, lo cual sugiere una cierta protección cruzada independiente de la porina A.

Una vacuna experimental, producida por el Walter Reed Army Institute of Research, basada también en proteínas de membrana externa (B:15:P1.3:L3,7), purificada a partir de una cepa que circulaba en Iquique (Chile), unida no covalentemente al polisacárido capsular C, no vesiculada, con bajo contenido en lipopolisacárido y sin OMP clase 5, se probó en aquella zona con un diseño de ensayo clínico en población de 1 a 21 años y en régimen de 2 dosis en 6 semanas con un período de seguimiento de 30 meses<sup>20</sup>. La efectividad global fue del 51%, sin protección para menores de 4 años y del 70% para el de 5 a 21 años. Al igual que en las experiencias anteriores, la protección conferida por esta vacuna fue de corta duración y la actividad bactericida del suero se utilizó como parámetro subrogado de protección clínica.

### **Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes no combinadas**

Vacuna sintetizada por el National Institute of Public Health de Noruega (B:15:P1.7,16), que contiene un complejo de proteínas de membrana externa (clase 1, clase 3 y clase 5) del serogrupo B y lipopolisacárido, extraídos con desoxicolato para obtener microvesículas, y que también incluye aluminio y tiomersal<sup>21</sup>. Se administró en régimen de 2 dosis con 6 semanas de intervalo entre 1989 y 1991, en escolares de 14 a 16 años y con seguimiento de 17 a 29 meses, estimándose la efectividad en el 57,2%, siendo mayor en el primer año tras la vacunación y teniendo en cuenta que el 80% de los aislamientos de meningococo previos a la vacunación correspondían a ese mismo serogrupo, serotipo y serosubtipo. El uso de esta misma vacuna serosubtipo-específica se ha postulado en sanitarios con riesgo ocupacional<sup>22</sup>.

Estos preparados monovalentes, combinados o no, pueden ser potencialmente útiles para combatir epidemias originadas por una cepa individual, pero no parecen demasiado eficaces en las zonas con enfermedad endémica

por meningococo del serogrupo B donde los tipos antigénicos meningocócicos se encuentran en constante evolución. No obstante, la mayor carga de enfermedad en niños pequeños, más vulnerables a la enfermedad invasiva por esta bacteria y la escasa protección conferida por estos preparados limitan su utilidad clínica<sup>23</sup>.

La protección clínica frente a un determinado serosubtipo puede correlacionarse con la actividad bactericida del suero inducida por una vacuna que incluyera el serosubtipo "homólogo". Milagres et al<sup>24</sup> compararon la respuesta de anticuerpos con la protección frente a la enfermedad mediante un estudio de casos-control. Tappero et al<sup>25</sup>, en un ensayo clínico, estudió la inmunogenicidad de la vacuna cubana (B:4:P1.15) y noruega (B:15:P1.7,16), en Chile, donde circulaba una cepa distinta (B:15:P1.3) a las anteriores. Se inocularon 3 dosis de una u otra vacuna, separadas 2 meses, a 3 grupos de niños con edades medias de 4,1 meses, 3 años y 23,3 años, y se determinó la actividad bactericida sérica en los vacunados frente a cepas homólogas o heterólogas. Los autores observaron que la respuesta a cepas heterólogas era moderada en niños y adultos y negativa en lactantes, pero frente a la cepa homóloga los resultados eran, para los 3 grupos de edad, excelentes (sobrepasando el 96% de sujetos con actividad bactericida). Comprobaron también que el antígeno inmunodominante responsable de la actividad bactericida era la proteína de membrana externa clase 1. Los autores, y un editorial en la misma revista<sup>26</sup>, concluyen que debido a que las epidemias por meningococo del serogrupo B duran mucho tiempo, a que la proteína clase 1 tiene una clara relación con la aparición de anticuerpos bactericidas, y a que un limitado número de estas proteínas representan más de las tres cuartas partes de las aisladas en las endemias del meningococo del serogrupo B, una buena vía para la prevención sería la secuenciación, en las fases iniciales de las epidemias, siguiendo una estrategia similar a la empleada actualmente para la vacuna de la gripe, del ADN que codifica las proteínas clase 1 de las cepas representativas, para elaborar una vacuna multivalente de proteínas de membrana clase 1.

### ***Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes intranasales***

Se ha preparado una vacuna vesiculada de membrana externa de meningococo B, a partir de la vacuna sintetizada por el Walter Reed Army Institute of Research, que contiene altas concentraciones relativas de lipooligosacárido. Esta vacuna, administrada intranasalmente en adultos, se ha mostrado poco reactógena y ha inducido la aparición de anticuerpos bactericidas, algunos frente a cepas heterólogas, dirigidos fundamentalmente frente a la porina A y al lipooligosacárido. Simultáneamente, en los vacunados se incrementaron los títulos de inmunoglobulinas (IgA e IgG específica intranasal<sup>27</sup>). También se ha ensayado una variante mucosa de la vacuna del National Institute of Public Health de Noruega en adultos y en régimen de 4 dosis con intervalos semanales que ha inducido respuestas específicas de células T.

### ***Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas-conjugadas***

Para conseguir una profilaxis activa frente a los serogrupos de *N. meningitidis* más prevalentes (B y C), el National Institute of Public Health de Noruega y el Laboratorio Chiron Biocine han acordado iniciar investigaciones conjuntas para intentar disponer de un preparado que combine la vacuna noruega frente al serogrupo B y la vacuna conjugada frente al serogrupo C<sup>28</sup>. Se prevé que los ensayos clínicos se inicien durante el año 2002.

Es probable que esta vacuna, pero en una forma no combinada, pueda utilizarse a gran escala en Nueva Zelanda. Este país padece desde 1991 una epidemia (incidencia de 12,5/10<sup>5</sup> en el año 2000)<sup>29</sup> por una cepa específica (B:4:P1.7b,4) que ha propiciado que Chiron Vaccines y el National Institute of Public Health de Noruega firmen un acuerdo de cooperación con su Ministerio de Salud para la elaboración de una vacuna específica monovalente de la que comenzaron los ensayos clínicos en mayo de 2002 y que podría estar disponible para una vacunación masiva de la población en 3-4 años<sup>30</sup>.

### ***Vacunas de proteína de membrana externa mono y hexavalentes recombinantes***

Este preparado ha sido desarrollado por el Laboratory for Clinical Vaccine Research del National Institute of Public Health and the Environment de Holanda, y se compone de dos microvesículas, cada una de las cuales contiene una cepa vacunal, manipulada por tecnología de ADN recombinante, y expresa tres porinas A (P1.7,16; P1.5,2; P1.19,15; P1.7,4; P1.5,10 y P1.12,13) y, por tanto, dos epitopos o regiones variables que provocan síntesis de anticuerpos. No contiene polisacárido capsular ni porina B, y sí pequeñas cantidades de proteínas de membrana externa de clases 4 y 5<sup>31</sup>.

Cartwright et al<sup>32</sup> han estudiado la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna hexavalente en lactantes de 2 meses del Reino Unido, en régimen de 3 dosis en el primer año (2, 3 y 4 meses) con recuerdo en el segundo año de vida, y la han comparado con un grupo control al que se le administró la misma vacuna, pero solamente en el segundo año de vida. Por tanto, inocularon una vacuna cuyas 6 porinas A representaban más del 80% de todos

los aislamientos de aquel país, con independencia del serogrupo, durante 1996. Midieron la actividad bactericida sérica de los vacunados frente a 6 cepas de meningococo que expresaban cada una de ellas una porina A similar a cada una de las representadas en la vacuna, y frente a una cepa de meningococo C que tenía un serosubtipo relacionado antigénicamente con dos de las cepas vacunales. Al margen de ser bien tolerada, los investigadores encontraron que tras 3 dosis, el 90% de los niños tenían títulos bactericidas considerados protectores ( $\geq 1:4$ ) frente a 2 cepas B inmunodominantes (uno en cada vesícula), y el 50% frente a las otras cuatro B y frente a la cepa C. Asimismo, los títulos decayeron antes de la cuarta dosis, pero tras esta última sólo el 5% de los sujetos no alcanzaron niveles protectores frente a todas las cepas, lo cual sugirió la aparición de memoria inmunológica durante la primovacuna. Este *priming* no se debió a una exposición antigénica natural, porque en el suero de los controles no se demostró incremento de los títulos bactericidas.

Otros autores<sup>33</sup>, utilizando la misma vacuna en niños mayores y en escolares, han comprobado cómo la actividad bactericida sérica se mantuvo más de 2,5 años después de la vacunación con la vacuna hexavalente. Al utilizar una vacuna de similares características, pero en forma monovalente, en niños de 2 a 3 años y, en régimen de 3 dosis separadas 3-6 semanas con un *booster* 20-40 semanas más tarde, se ha observado un incremento de anticuerpos de alta avidéz y aparición de memoria inmunológica tras el recuerdo<sup>34</sup>. Esta misma memoria inmunológica se ha observado en niños de 5-6 y 10-11 años, 2,5 años después de una primovacuna con 3 dosis de vacuna hexavalente<sup>35</sup>.

En cualquier caso, el reto de la elaboración de una vacuna "a la carta" es importante, ya que en Estados Unidos de Norteamérica haría falta una vacuna de más de 17 serosubtipos para cubrir el 80% de todos los aislamientos esporádicos de *N. meningitidis* serogrupo B entre los años 1992 y 1998<sup>36</sup>.

En España, para cubrir el 68% de los serosubtipos aislados durante la temporada 2001/2002 se precisaría una vacuna hexavalente con la formulación: P1.15/P1.6/P1.16/P1.14/P1.5/P1.4, dado que la vacuna diseñada para Holanda cubriría solamente el 55% de los aislamientos<sup>37</sup>.

La efectividad de estas vacunas recombinantes monovalentes o hexavalentes probablemente se vea limitada por una serie de factores:

1. La variable inmunogenicidad de los antígenos individuales de porina A conduciría a respuestas no uniformes contra todos los serosubtipos incluidos en la vacuna.
2. Cada uno de los antígenos puede que no proporcione respuestas cruzadas frente a las cepas salvajes que sean variantes similares pero no idénticas (se han llegado a demostrar hasta 25 variantes del serosubtipo P1.10).
3. Son frecuentes las mutaciones en los genes que codifican la porina A con lo que los meningococos evitarían su destrucción mediada por el complemento.
4. El perfil antigénico de los aislamientos cambia rápidamente, por lo que una vacuna dirigida a un número seleccionado de cepas es probable que se haga inefectiva en

pocos años, a no ser que se cambie periódicamente su composición para que refleje la epidemiología local en ese momento<sup>38</sup>. No obstante, estas vacunas podrían tener una relevancia especial en áreas donde predominan uno o un limitado número de serosubtipos del meningococo B durante períodos de hiperendemicidad, como es el caso ya comentado de Nueva Zelanda. Por el contrario, tendría poca relevancia en zonas de baja incidencia donde se registran casos esporádicos de enfermedad por serogrupo B, ya que se podrían necesitar hasta 20 serosubtipos para obtener protección.

En Holanda, las estimaciones económicas recientes, derivadas de la más que probable implantación a medio plazo en el calendario vacunal sistemático del lactante (Hexamen), arrojan costes de 11.601.356 € por año –asumiendo un coste de 28 a 40 € por serie vacunal de 4 dosis por niño y un coste/efectividad de 15.721 € por calidad ajustada a años de vida<sup>39</sup>, aunque aún quedaría por estudiar la interferencia de la vacuna con otros preparados rutinarios del calendario, su efectividad clínica y la correlación entre ésta y el parámetro serológico subrogado de protección.

Recientemente, se ha firmado un protocolo de colaboración entre el National Institute of Public Health and the Environment de Holanda y el Laboratorio Wyeth Lederle Vaccines para desarrollar una vacuna combinada que incluyera la hexavalente frente al meningococo del serogrupo B y las conjugadas frente al meningococo serogrupo C y frente a *Streptococcus pneumoniae*<sup>40</sup>.

Las vacunas basadas en proteínas de membrana externa pueden tener antígenos que ocasionen inmunidad cruzada con *N. lactamica* u otras especies comensales. Puesto que la colonización por esta última especie parece inducir la producción de anticuerpos bactericidas efectivos frente a *N. meningitidis*, algunos autores<sup>41</sup> alertan de la posibilidad de efectos adversos, fundamentalmente en lactantes, si se obstaculizara la colonización espontánea de la nasofaringe por *N. lactamica*, pues se dificultarían los mecanismos naturales de adquisición de inmunidad frente a la meningitis meningocócica.

### Vacunas basadas en un antígeno universal

Otra línea de investigación proviene de la búsqueda de un antígeno universal para todas las cepas de meningococo que eliminaría el problema potencial del *capsular switching* que puede aparecer tras la vacunación contra los polisacáridos capsulares. Están en estudio las proteínas clase 5 (OpcA), la 22kDa, el lipopolisacárido (LPS) y las proteínas reguladas por hierro (TbpA y TbpB, FbpA y FetA), de las que la TbpB y la TbpA han sido las más evaluadas hasta la fecha<sup>42-44</sup>. La 22kDa (NspA) tiene una homología con las cepas de meningococo comparadas de más del 97%<sup>45</sup> lo que implica que pudiera ser una buena candidata.

La reciente secuenciación del genoma de la cepa virulenta MC58 de *N. meningitidis* serogrupo B, ha abierto el camino a lo que se puede denominar “vacunología inversa”<sup>46</sup>, mediante la cual se identifican segmentos de ADN de *Neisseria* que generan la aparición de anticuerpos bactericidas. En concreto, Tettelin et al<sup>47</sup> lograron expresar en *Escherichia coli* 350 fragmentos de ADN que, una vez purificados, se inocularon al ratón. De éstos, se

identificaron 85 antígenos de superficie, de los cuales 25 indujeron la aparición de anticuerpos bactericidas con títulos similares a los obtenidos con las vacunas de vesículas de membrana externa más efectivas. Además, la mayoría de los nuevos anticuerpos tenían una secuencia conservada en cepas representativas de la población meningocócica, por lo que con esta aproximación tecnológica se podría conseguir inmunidad frente a varias cepas de *N. meningitidis*. Por otra parte, se abren nuevas perspectivas con la reciente identificación en el genoma de *N. meningitidis* de 73 genes, esenciales para el desarrollo de la enfermedad invasiva, por lo que en un futuro pudieran elaborarse vacunas basadas en productos de esos genes, lo que permitiría una respuesta inmunitaria contra el meningococo B<sup>48</sup>.

### Vacunas basadas en la inmunidad cruzada con otras *Neisseria*

Otras vías en la búsqueda de una vacuna frente al meningococo serogrupo B podrían venir del estudio de la inmunidad cruzada entre *N. meningitidis* y *N. lactamica*<sup>41</sup> –carece de cápsula polisacárida y comparte antígenos comunes con la anterior– y de la utilización consiguiente de una vacuna viva intranasal atenuada basada en esta última<sup>49</sup>. Actualmente, esta vacuna se encuentra en fase de desarrollo por el Centre for Applied Microbiology and Research de Reino Unido. Otra perspectiva se vislumbra con la aplicación de técnicas de ADN recombinante para atenuar las cepas del meningococo B epidemiológicamente importantes y preparar una vacuna multivalente intranasal que aportaría ventajas indudables:

1. Independencia de su perfil de lipopolisacárido y de proteínas de membrana externa.
2. Mantenimiento de la configuración original de los antígenos de superficie.
3. Expresión de antígenos que aparecen durante el crecimiento en el huésped.
4. Desencadenar respuestas inmunes mucosas que interfieran con la colonización.
5. No interferir con las respuestas séricas a otros antígenos parenterales<sup>50</sup>.

## Conclusiones

A pesar de haber transcurrido más de 30 años desde que se iniciaron los primeros ensayos para conseguir una vacuna efectiva frente a la enfermedad meningocócica del serogrupo B, aún parece que estamos lejos de alcanzar ese objetivo. Las vacunas basadas en el polisacárido capsular modificado, en las proteínas externas de clase 1 “a la carta”, las basadas en la inmunidad cruzada de *N. meningitidis* B con *N. lactamica* o las que pudieran surgir de la secuenciación del genoma del meningococo, pudieran estar disponibles antes de finalizar esta década para su utilización a gran escala, lo cual permitiría poder combatir las endemias o hiperendemias en varias partes del mundo.

## Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Pollard A, Galassini R, Rouppe van der Voort E, Booy R, Langford P, Nadel S, et al. Humoral immune responses to *Neisseria meningitidis* in children. *Infect Immun* 1999;67:2441-51.
5. Swartley J, Marfin A, Edupuganti S, Liu L, Cieslak P, Perkins B, et al. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 271-6.
6. Herbert M, Heath P, Mayon-White R. Meningococcal vaccines for the United Kingdom. *Communicable Disease Report* 1995;5:R130-R134.
7. Rennels M, King J, Papa T, Wubbel L, Froeschle J. Safety and immunogenicity of tetravalent conjugate meningococcal conjugate vaccine (TetraMenD) in toddlers. 39<sup>th</sup> Annual Meeting of IDSA. October 25-28, 2001. San Francisco, CA. Presentation number 368.
8. Wright J, Williams J, Christodoulides M, Heeckels J. Immunization with the recombinant PorB outer membrane protein induces a bactericidal immune response against *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 2002;70: 4028-34.
9. Lifely M, Roberts S, Shepperd W, Esdaille J, Wang S, Cleverly A, et al. Immunogenicity in adult males of a *Neisseria meningitidis* group B vaccine composed of polysaccharide complexed with outer membrane proteins. *Vaccine* 1991;9:60-6.
10. Ashton F, Ryan J, Michon F, Jennings H. Protective efficacy of mouse serum to the *N*-propionyl derivative of meningococcal group B polysaccharide. *Microbiol Pathog* 1989;6:455-8.
11. 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: 1708-10.
12. Fusco P, Michon F, Tai J, Blake M. Preclinical evaluation of a novel group B meningococcal conjugate vaccine that elicits bactericidal activity in both mice and nonhuman primates. *J Infect Dis* 1997;175:364-72.
13. Idanpaan I, Hoiby E, Chattopadhyay P, Airaksinen U, Michaelsen T, Wedge E. Antibodies to meningococcal class 1 outer-membrane protein and its variable regions in patients with systemic meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1995;43:335-43.
14. 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.
15. Noronha C, Struchiner C, Halloran E. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: A case-control study. *Int J Epidemiol* 1995;24:1050-7.
16. Morley S, Cole M, Ison C, Camazara M, Sotolongo F, Anwar N, et al. Immunogenicity of a serogroup B meningococcal vaccine against multiple *Neisseria meningitidis* strains in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1054-61.
17. Sierra G. Group B meningococcal vaccines. International Conference on Emerging Infectious Diseases, 2002. Disponible en: <http://www.cdc.gov/iceid>.
18. Moxon R. Prospects for a meningococcal serogroup B vaccine (Symposium). En: 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, September 17 to 21, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000. Abstract 2087.
19. Cassio de Moraes J, Perkins B, Camargo M, Hidalgo N, Barbosa H, Tavares C, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* 1992;340:1074-8.
20. Boslego J, García J, Cruz C, Zollinger W, Brandt B, Ruiz S, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P.1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. *Vaccine* 1995;13:821-9.
21. Bjune G, Hoiby E, Gronnesby J, Arnesen O, Fredriksen J, Hlastentén A, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991;338:1093-6.
22. Fischer M, Carlone G, Holst J, Williams D, Stephens D, Perkins B. *Neisseria meningitidis* serogroup B outer membrane vesicle vaccine in adults with occupational risk for meningococcal disease. *Vaccine* 1999;17:2377-83.
23. Moxon R. Vacunación frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B: ¿un futuro esperanzador? En: Libro de Ponencias del I Congreso de la Asociación Española de Vacunología, 2001; p. 201-3.
24. Milagres L, Ramos S, Sacchi C, Melles C, Vieira V, Sato H, et al. Immune response of Brazilian children to a *Neisseria meningitidis* serogroup B outer membrane protein vaccine. Comparison with efficacy. *Infect Immun* 1994;62:4419-24.
25. Tappero J, Lagos R, Maldonado A, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al. Immunogenicity of 2 serogroups B outer-membrane protein meningococcal vaccines. A randomized controlled trial in Chile. *JAMA* 1999;281:1520-7.
26. Wenger J. Serogroup B meningococcal disease. New outbreaks, new strategies. *JAMA* 1999;281:1541-3.
27. Katial R, Brandt B, Moran E, Marks S, Agnello V, Zollinger W. Immunogenicity and safety of a group B intranasal meningococcal native outer membrane vesicle vaccine. *Infect Immun* 2002;70:702-7.
28. Chiron Corporation and The National Institute of Public Health of Norway signing ceremony initiates meningitis vaccine development agreement. Disponible en: << [http://htm.biz.yahoo.com/prnews/000525/ca\\_chiron\\_.html](http://htm.biz.yahoo.com/prnews/000525/ca_chiron_.html) >> .
29. Baker M, Martin D, Kieft C, Lennon D. A 10-year serogroup B meningococcal disease epidemic in New Zealand: Descriptive epidemiology, 1991-2000. *J Paediatr Child Health* 2001;37:13-9.
30. Jódar L, Feavers I, Salisbury D, Granoff D. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 2002;359:1499-508.
31. Van der Ley P, Van der Biezen J, Poolman J. Construction of *Neisseria meningitidis* strains carrying multiple chromosomal copies of the *PorA* gene for use in the production of multivalent outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine* 1995;13:401-7.
32. Cartwright K, Morris R, Rümke H, Fox A, Borrow R, Begg N. Immunogenicity and reactivity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (Por A) outer membrane proteins. *Vaccine* 1999;17:2612-9.
33. De Kleijn E, De Groot R, Labadie J, Lafeber A, Van den Dobbelen G, Van Alphen L, et al. Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer membrane-vesicle vaccine in children of 2-3 and 7-8 years of age. *Vaccine* 2000;18:1456-66.
34. Vermont C, Van Dijken H, De Groot R, Van den Dobbelen G. Antibody avidity and IgG isotype distribution following immunisation with a monoavalent meningococcal outer membrane vesicle (OMV) vaccine. En: Abstract book of the 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. March 26-28, 2001, Istanbul, Turkey, 2001; p. 39.
35. De Kleijn E, De Groot R, Lafeber A, Labadie J, Van Limpt C, Visser J, et al. Prevention of meningococcal serogroup B infections in children: A protein-based vaccine induces immunologic memory. *J Infect Dis* 2001;184: 98-102.
36. Tondella M, Popovic T, Rosenstein N, Lake D, Carlone G, Mayer L, et al. Distribution of *Neisseria meningitidis* serogroup B serosubtypes and serotypes circulating in the United States. *J Clin Microbiol* 2000;38:3323-8.
37. Vázquez J. Enfermedad meningocócica y vacuna conjugada: Un largo, tortuoso y aún inacabado camino. Simposio: Vacunas conjugadas y nuevas oportunidades de prevención. Palma de Mallorca, 21-22 de Junio, 2002.
38. Morley S, Pollard A. Vaccine prevention of meningococcal disease, coming soon? *Vaccine* 2002;20:666-87.
39. Bos JM, Rümke HC, Welte R, Postma MJ, Jager JC. Health economics of a hexavalent meningococcal outer-membrane vesicle vaccine in children: Potential impact of introduction in the Dutch vaccination program. *Vaccine* 2002;20:202-7.
40. Wyeth Lederle Vaccines and the RIVM enter into exclusive collaboration to develop Pneumo/Mening combination vaccines. Disponible en: [http://biz.yahoo.com/cnw/011106/pa\\_wyeth\\_ayerst\\_pharm\\_1.html](http://biz.yahoo.com/cnw/011106/pa_wyeth_ayerst_pharm_1.html)
41. Sánchez S, Troncoso G, Criado M, Ferreirós C. *In vitro* induction of memory-driven responses against *Neisseria meningitidis* by priming with *Neisseria lactamica*. *Vaccine* 2002;20:2957-63.
42. Pintor M, Gómez JA, Ferón L, Ferreiros C, Criado M. Analysis of TbpA and TbpB functionality in defective mutants of *Neisseria meningitidis*. *J Med Microbiol* 1998;47:757-60.
43. Ferreirós C, Ferreiro N, Criado MT. Influencia de adyuvantes en la capacidad de los anticuerpos anti-Tbps de bloquear la unión de transferrina, la asimilación de hierro y el crecimiento en *Neisseria meningitidis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:313-6.
44. Vázquez JA. El desarrollo de vacunas frente a meningococo: Un largo, tortuoso y aún inacabado camino. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:316-20.
45. Cadioux M, Plante M, Rioux C, Hamel J, Brodeur B, Martin D. Bactericidal and cross-protective activities of a monoclonal antibody directed against *Neisseria meningitidis* NspA outer membrane protein. *Infect Immunol* 1999;67:4955-9.
46. Rappuoli R. Conjugates and reverse vaccinology to eliminate bacterial meningitis. *Vaccine* 2001;19:2319-22.
47. Tettelin H, Saunders N, Heildeberg J, Jeffries A, Nelson K, Eisen J, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000;287:1809-15.
48. Sun Y, Bakshi S, Chalmers R, Tang C. Functional genomics of *Neisseria meningitidis* pathogenesis. *Nat Med* 2000;6:1269-73.
49. *Neisseria lactamica* as a vaccine against meningococcal disease. Disponible en: <http://www.meningitis-trust.org.uk/research3.htm>. Accedido: 31 octubre 2002.
50. Tang C, Moxon R, Levine M. For discussion: Live attenuated vaccines for group B meningococcus. *Vaccine* 1999;17:114-7.