

VACUNAS FRENTE A MENINGOCOCO B

Haciendo un pequeño homenaje a los Beatles, utilizando una de las más hermosas baladas que la música actual nos ha ofrecido, podemos decir que el desarrollo de vacunas frente a meningococo de serogrupo B ha constituido “Un largo y tortuoso camino (the long and winding road)”. El desarrollo de vacunas frente a otros serogrupos como el C, el A etc. ha dado como resultado vacunas altamente eficaces con un importante efecto en salud pública. Estas vacunas están basadas en el polisacárido capsular, que constituye el principal componente antigénico del meningococo. Sin embargo, en el caso del serogrupo B esta estrategia no es posible por dos razones fundamentales:

1. El polisacárido B (ácido acetilneuramínico con enlace 2 → 8) es pobremente inmunógeno
2. El polisacárido B tiene una gran semejanza con la molécula de adhesión neuronal humana (N-CAM), lo que podría conducir a fenómenos de tolerancia inmune.

Por lo tanto, las diferentes estrategias utilizadas en el desarrollo de vacunas de B se han basado en la utilización de antígenos no capsulares. Probablemente en esta historia las más conocidas, y también las más utilizadas han sido las vacunas basadas en Vesículas de Membrana Externa (OMVs en sus siglas en inglés), cuyo antígeno principal son las proteínas de clase 1, una de las porinas más importantes de la membrana externa del meningococo. La eficacia de estas vacunas es extremadamente baja en niños menores de 4 años, y si bien presenta una eficacia razonable en individuos mayores, su utilidad es muy limitada al producir una respuesta tipo-específica, es decir sólo protege frente a cepas homólogas a aquella con la que se ha desarrollado la vacuna y no frente al resto, y este aspecto es de gran importancia en el caso de *Neisseria meningitidis*. Fundamentalmente se han desarrollado tres, todas ellas en contextos concretos de epidemias por un solo tipo de cepa: una en Cuba con una cepa B:4:P1.19,15, otra en Noruega con una cepa B:15:P1.7,16 y más recientemente una desarrollada por Novartis y aplicada en Nueva Zelanda, con una cepa B:4:P1.7b,4. La enorme variabilidad de las cepas de serogrupo B hace inviable su utilización en calendarios vacunales, y como un ejemplo baste decir que en España, la vacuna cubana produciría respuesta inmune protectora sólo frente a un 15% de los casos (muchos menos teniendo en cuenta su

limitación de uso en menores de 4 años), mientras que en los casos de la vacuna noruega o la de Nueva Zelanda, el porcentaje sería inferior al 5% y 10% respectivamente.

Por lo tanto, se imponía identificar otros antígenos que presentaran una menor variabilidad, que estuvieran presentes en el mayor número de aislados y que fueran capaces de producir una respuesta inmune cruzada contra muchos tipos de cepas, y que esta respuesta fuera protectora. Fruto de estas investigaciones, a lo largo de los últimos 10-15 años hemos asistido al anuncio de prometedores desarrollos de vacuna frente a serogrupo B basados en proteínas fijadoras de hierro, antígenos de *Neisseria lactámica*, vacunas basadas en OMVs multicomponentes etc., pero hasta el momento estas estrategias no han mostrado grandes avances, e incluso algunas de ellas han sido en la práctica abandonadas.

En este importante esfuerzo para desarrollar una vacuna no capsular frente a meningococos de serogrupo B, llegamos a un hito en la historia de la vacunología, probablemente aún no valorado suficientemente, pero que supone una revolución en la forma de abordar el desarrollo de vacunas, particularmente frente a organismos complejos desde el punto de vista antigénico: el desarrollo de la vacunología inversa. Hasta ahora, el abordaje para el desarrollo de nuevas vacunas consistía en la identificación mediante métodos bioquímicos, serológicos o microbiológicos, de antígenos expresados en la superficie del microorganismo, y posteriormente en el desarrollo de compuestos vacunales bien con el microorganismo completo bien con la utilización de esos antígenos purificados. Pero esta estrategia fallaba bien cuando el microorganismo no podía ser cultivado “in Vitro”, bien cuando los antígenos más abundantes y evidentes eran muy variables en su secuencia. El nuevo enfoque desarrollado por Chiron (ahora Novartis Vaccines), mediante el análisis de genomas completos permite predecir todos los antígenos posibles en el microorganismo, permitiendo el desarrollo de vacunas incluso con antígenos poco o nada convencionales. Siguiendo esta estrategia genómica, Chiron y Wyeth (ahora Pfizer) describieron algunos antígenos con potencial uso en el desarrollo de vacunas de serogrupo B. Concretamente, Chiron describe en 2003 un antígeno al que se llama en ese momento GNA1870, que es posteriormente denominado por Wyeth como LP2086, y que ahora se conoce como fHbp (proteína fijadora de factor H). Este antígeno presenta 2 subfamilias (A y B) para Wyeth ó 3 variantes para Chiron (1,2 y 3) cuya

correlación sería: A englobaría a las variantes 2 y 3, mientras que la subfamilia B englobaría la variante 1. Los anticuerpos dirigidos frente a la subfamilia A son sólo protectores frente a aislados expresando esta subfamilia, y los dirigidos frente a subfamilia B son igualmente protectores sólo frente a la subfamilia B.

La estrategia seguida por Pfizer es la utilización de una proteína recombinante que expresa ambas subfamilias A y B, y que ha mostrado promotores resultados pero que está aún en fase 1. No obstante, la utilización de un solo antígeno (aunque sea como en este caso con sus dos subfamilias, A y B) podría llevar en el futuro a la aparición de cepas de meningococo que escaparan a la respuesta inmune dada la alta tasa de variación de fase, recombinación y mutación en *N. meningitidis*. Por ese motivo, es más que interesante la estrategia seguida por Novartis, con el desarrollo de una vacuna multicomponente. Concretamente, la nueva vacuna BEXSERO desarrollada por Novartis, ha sido presentada para su autorización de comercialización en la Agencia Europea del Medicamento en Diciembre de 2010. Es una vacuna de 4 componentes (fHbp (variante 1), NHBA (neisserial heparin-binding antigen), NadA y OMV de la vacuna de Nueva Zelanda) seleccionados en base a su importancia en la supervivencia del microorganismo, su función o habilidad en la patogénesis de la enfermedad y su potencial presencia y expresión en la mayoría de las cepas de serogrupo B. Para poder evaluar el porcentaje de aislados de meningococo que podrían ser “cubiertos” por esta nueva vacuna, se han desarrollado lo que podríamos llamar un marcador subrogado de protección adicional al ya conocido de Actividad Bactericida del Suero (SBA): el Molecular Antigen Typing System (MATS) que va a constituir un parámetro fundamental a la hora de realizar estudios pre y post-vacunales y que va a permitir toma de decisiones, intervenciones y evaluación de esas intervenciones. En España se están realizando estudios de expresión de los antígenos incluidos en Bexsero, así como análisis de los genes que codifican para dichos antígenos y, si bien los datos generados son aún preliminares y no públicos, las primeras estimaciones permiten decir que un porcentaje significativo de las cepas estarían cubiertos por uno o más de uno de los antígenos de la vacuna Bexsero, incluyendo cepas de grupo B causadas por fenómenos de swiching-capsular, relativamente frecuentes en nuestro país. La vacuna Bexsero se ha presentado para su autorización en niños desde los dos meses de edad, y probablemente empezamos ahora un nuevo “largo y

apasionante camino” para analizar su inclusión en calendarios vacunales, evaluar su eficacia etc.

Nuevos tiempos parecen pues soplar en el horizonte cercano de la prevención de vacunas frente a serogrupo B, con nuevas armas que podrían llevarnos a un mejor control y prevención de esta letal enfermedad.