



Il vaccino contro il meningococco B

Il vaccino multicomponente contro il meningococco B (MenB) segna un traguardo fondamentale contro la meningite meningococcica da *Neisseria meningitidis*.

Se rispetto agli altri sierogruppi meningococcici responsabili di meningite (A, C, W135 e Y) già da tempo erano stati sviluppati e resi disponibili vaccini specifici, la messa a punto del vaccino contro MenB, responsabile della quasi totalità dei casi di meningite in alcuni Paesi europei¹ e diffuso e prevalente in molte aree del mondo come Canada, Stati Uniti, Australia, ha richiesto decenni di ricerche per superare ostacoli che apparivano insormontabili.

Fino a oggi i tradizionali approcci vaccinali non erano riusciti a trovare una soluzione facilmente disponibile contro MenB: benché nel passato fossero stati sviluppati vaccini specifici per proteggere da particolari ceppi epidemici, essi non proteggevano dal più ampio gruppo dei ceppi circolanti, che rappresentano una sfida perché altamente diversificati, variabili da una regione all'altra e mutanti nel tempo². Date l'imprevedibilità e la mutevole natura dei batteri, il requisito indispensabile per un vaccino efficace contro MenB è quello di essere in grado di proteggere dalla maggior parte dei ceppi patogeni^{3,4}. Inoltre, a causa della relativa immaturità del sistema immunitario dei bambini, risulta difficile ottenere risposte immunitarie efficaci nei bambini più piccoli, che sono esposti al massimo rischio di sviluppare la malattia meningococcica², in confronto ai bambini più grandi e agli adulti. Questo fattore ha rappresentato un'ulteriore sfida allo sviluppo di un vaccino anti MenB per questa popolazione.

Il vaccino contro MenB completa adesso il panel protettivo contro *Neisseria meningitidis*. Tutti i gruppi di età possono ora essere vaccinati contro il meningococco di tipo B, inclusi i lattanti a partire dai due mesi, vale a dire la fascia più vulnerabile all'infezione⁵.

La storia

Il vaccino contro MenB è formulato con quattro antigeni altamente immunogenici indipendentemente l'uno dall'altro e che, considerati nel loro insieme, hanno il potenziale di proteggere da un'ampia gamma di ceppi patogeni^{6,7,8}. È stato possibile identificare questi componenti grazie a un approccio pionieristico chiamato "vaccinologia inversa" (*reverse vaccinology*). Diversamente dai metodi convenzionali di sviluppo dei vaccini, l'uso della vaccinologia inversa ha permesso di decodificare la mappa genetica (cioè la sequenza genomica) dei meningococchi e di selezionare le proteine con la maggiore probabilità di generare un'ampia copertura contro il meningococco B⁹.

Il punto di svolta nella ricerca di un vaccino efficace nei confronti di MenB si è avuto nel 1995, quando Craig Venter ha pubblicato la sequenza genomica di *Haemophilus influenzae*. Una vera rivoluzione, colta al volo dal ricercatore italiano Rino Rappuoli, che avvia da subito una stretta collaborazione con Venter.

Partire dalla sequenza genomica di MenB permette infatti di aggirare un ostacolo altrimenti insormontabile: lo zucchero (polisaccaride) presente sulla capsula esterna del batterio è identico a un componente del corpo umano e, quindi, non è riconosciuto come estraneo dal sistema immunitario di chi viene contagiato.

Per questo non era stato possibile fino a quel momento sviluppare un vaccino con metodi tradizionali, basati sull'identificazione e la processazione di proteine o catene di zuccheri presenti sulla superficie dei batteri e dotati di forti proprietà antigeniche.

La possibilità di analizzare l'intero genoma di MenB porta invece il gruppo senese ad analizzare e scartare le sequenze che codificano proteine "innocue" e a identificare soltanto quattro sequenze cruciali, che codificano quattro proteine altamente immunogene⁹. Considerate nel loro insieme, queste proteine confermano di essere gli antigeni giusti per dare vita a un vaccino coniugato, che garantisca la massima copertura nei confronti di MenB.

Fino alla messa a punto del vaccino multicomponente contro MenB, era disponibile solo il vaccino contro la meningite meningococcica sostenuta dal sierogruppo C (vaccino coniugato disponibile in Italia dal 2002, ma già in uso in Europa dal 1999) e successivamente (2010) l'immunizzazione quadrivalente coniugata contro tutti i quattro sierogruppi A, C, W135 e Y.

Caratteristiche del vaccino anti-MenB

Il neo-vaccino contro MenB è somministrabile a partire dai due mesi di vita (quindi nella fascia d'età più vulnerabile) ed è efficace e sicuro anche per gli adolescenti e i giovani adulti (seconda fascia ad alto rischio), oltre che per tutti coloro che, per lavoro o turismo, devono recarsi in aree ad alta prevalenza del batterio.

I dati clinici hanno infatti dimostrato che:

- **il vaccino contro MenB può essere somministrato ai bambini nella prima infanzia** a partire dai 2 mesi di età⁹. La conferma e la dimostrazione sono scaturite da due studi pubblicati rispettivamente nel febbraio 2012 su *JAMA*¹¹ e a gennaio 2013 sulla rivista *The Lancet*⁹. Negli studi, condotti su oltre 5.000 bambini divisi in gruppi, è stata confrontata la somministrazione del vaccino contro MenB a 2, 4, 6 mesi o a 2, 3, 4 mesi (insieme con le vaccinazioni di routine), oppure a 2, 4, 6 mesi, mentre le vaccinazioni di routine venivano somministrate a 3, 5, 7 mesi. Nel gruppo di controllo venivano somministrati solo i vaccini di routine a 2, 3, 4 mesi. Per vaccini di routine si intendono: il vaccino epta-valente anti-pneumococco glicoconiugato e un vaccino combinato con tossoidi della difterite, tossoidi del tetano, polio inattivato, pertosse acellulare, epatite B e *Haemophilus influenzae* di tipo B. La risposta immunitaria è stata misurata usando il saggio di battericida con siero umano (hSBA) rispetto ad un valore soglia pari o superiore a 1:5. La maggior parte dei bambini vaccinati con il vaccino contro MenB, con o senza le vaccinazioni di routine, ha raggiunto valori hSBA \geq 1:5 contro tutti gli antigeni del vaccino. Oltre il 99% dei partecipanti che hanno ricevuto il vaccino contro MenB da 2, 4, 6 mesi (con o senza le vaccinazioni di routine) o a 2, 3 e 4 mesi (con le vaccinazioni di routine) ha sviluppato titoli hSBA \geq 1:5 contro i ceppi 44/76 e 5/99. Per NZ98/254 il correlato di protezione è stato raggiunto o superato nel 79% (2, 4, 6 mesi con le vaccinazioni di routine), 87% (2, 4, 6 mesi senza le vaccinazioni di routine) e 81% (2, 3, 4 mesi con le vaccinazioni di routine). La risposta immunitaria agli antigeni delle vaccinazioni di routine, somministrati con il vaccino contro MenB, è stata simile a quella del gruppo di controllo; leggermente inferiore per lo pneumococco di sierotipo 6B e la pertactina, analogamente ad altri vaccini presenti sul mercato. I dati dimostrano anche che quello contro il MenB, somministrato da solo, ha un profilo di reattogenicità comparabile a quello delle vaccinazioni di routine.
- **Nei bambini nella prima infanzia, il vaccino contro MenB può essere co-somministrato** insieme alle altre vaccinazioni dell'infanzia oppure da solo, come parte di un programma di vaccinazione flessibile^{10,11}.
- **Nei bambini nella prima infanzia, il vaccino contro MenB ha dimostrato un profilo di sicurezza e di tollerabilità** simile a quello di diverse altre vaccinazioni dell'infanzia di routine^{9,11}.
- **Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni osservate sono state:** sensibilità ed eritema al sito di iniezione, irritabilità e febbre quando somministrato in concomitanza con altri vaccini¹¹.

Bibliografia

1. Health Protection Agency. Meningococcal Reference Unit isolates of *Neisseria meningitidis*: England and Wales, by serogroup & epidemiological year, 1998/99-2008/09. 17 agosto 2010.
2. Perrett KP, Pollard AJ. Towards an improved serogroup B *Neisseria meningitidis* vaccine. *Expert Opin Biol Ther*. 2005; 5:1611-1625.
3. Harrison L. A new era in adolescent immunization. *Medscape.com* Disponibile a: <http://www.medscape.com/infosite/nfid/article-1>. Ultimo accesso 26 marzo 2011.
4. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. June 24, 2009; 27 Suppl 2:B51-63. Disponibile a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477562>. Ultimo accesso 26 marzo 2011.
5. Rosenstein NE, *et al*. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1378-88.
6. Donnelly, J *et al*. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. November 2010. Disponibile a: <http://www.pnas.org/content/early/2010/10/19/1013758107.full.pdf>. Ultimo accesso 26 marzo 2011.
7. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B, *et al*. NadA, a novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med*. 2002; 195(11):1445-1454.
8. Lucidarme J, Comanducci M, Findlow J, *et al*. Characterization of fHbp, nhba (gna2132), nadA, porA, sequence type (ST), and genomic presence of IS1301 in group B meningococcal ST269 clonal complex isolates from England and Wales. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(11):3577-3585.
9. Vesikari T, *et al*. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013;380: Jan 14. [Epub ahead of print].
10. Esposito, S *et al.*, Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent meningococcal serogroup b vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial, presented at the 17th International Pathogenic *Neisseria* Conference, September 11-16, 2010, Banff, Canada.
11. Gossger N, *et al*. Immunogenicity and tolerability of recombinant meningococcal serogroup B vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:573-82.