

El desarrollo de vacunas frente a meningococo: un largo, tortuoso y aún inacabado camino

Julio Alberto Vázquez

Servicio de Bacteriología. Laboratorio de Referencia de Meningococos. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Ha sido mi intención con este título hacer un guiño a la década de 1970 y a uno de los últimos discos del grupo musical "The Beatles" (*The long and winding road*), y muy especialmente localizar el inicio de esta personal revisión a mediados de esa década. Precisamente en el año 1977 se celebró en Torremolinos una Reunión Internacional sobre Meningitis Meningocócica, con asistencia de un buen número de los, por entonces, líderes internacionales de opinión en este terreno. No tuve la suerte de asistir a esa reunión, pero recuerdo con bastante claridad el comentario de algunos compañeros del servicio de bacteriología, sobre la inminencia del desarrollo de vacunas eficaces frente a *Neisseria meningitidis* de serogrupo B, por aquel entonces de gran "actualidad epidémica" en España¹. Y la verdad es que casi 25 años más tarde, esta vacuna aún no es una realidad. No obstante, el esfuerzo realizado desde diversos enfoques parece que podría dar resultados interesantes en un futuro próximo.

Cabe recordar que el meningococo tiene una característica estructural, la cápsula de polisacárido, que ha sido el principal antígeno en focalizar la atención de las, hasta el momento, principales estrategias en el desarrollo de vacunas frente a esta bacteria. De hecho, ya en 1945, Kabat et al², influido por el reciente desarrollo de una vacuna antineumocócica basada en el polisacárido capsular, propuso igualmente la utilización de esta estructura bacteriana como antígeno inmunizante frente a la enfermedad meningocócica. Es muy interesante ver cómo en el desarrollo del conocimiento influyen muchas veces los intentos fallidos; así, en el proceso de demostrar el poder inmunógeno de los polisacáridos de grupos A y C, errores en el proceso de purificación de éstos producían moléculas degradadas, de menor peso molecular, y no inmunizantes³. Este hallazgo, correlacionando el peso molecular del polisacárido con la intensidad de la respuesta inmunitaria obtenida, fue muy importante para el desarrollo posterior de un buen número de vacunas. En concreto, en el caso de los meningococos de serogrupos A y C, modificaciones en el método de extracción y purificación desembocaron en el desarrollo de lo que, sin duda constituye una de las primeras vacunas bacterianas químicamente definidas⁴. Esta vacuna bivalente A + C, al igual que ocurre con otras vacunas de polisacárido,

produce una respuesta, en general limitada y de corta duración, y no está indicada en niños menores de 18 meses de edad, en particular en lo que al serogrupo C se refiere. Posteriormente, se incorporaron los polisacáridos de los serogrupos Y y W135 y, aunque por su baja incidencia no se han podido hacer estudios de eficacia, varios trabajos confirmán una buena respuesta referida a actividad bactericida, lo que permite en cualquier caso utilizar parámetros subrogados de protección⁴.

No obstante, ya en su día se realizó en esta misma revista una magnífica y oportuna editorial de vacunas de polisacárido frente a meningococo⁵, en la que se daba una visión general sobre este tipo de herramientas utilizadas en la prevención y el control de enfermedad meningocócica de los serogrupos A y C. La oportunidad de aquel editorial es evidente si se recuerda el intenso debate, y a veces más próximo a lo pasional que a lo racional, que se produjo en España durante 1997, a raíz del brote epidémico por serogrupo C⁶. No es nuestra intención ahora volver a retomar la discusión, aunque hay que subrayar el hecho de que la intervención con vacuna A + C tuvo un claro efecto en la reducción de casos durante el año 1998, inmediatamente después de realizada. Y ese efecto, dado el tipo de respuesta esperado y ya mencionado anteriormente, fue diluyéndose en años sucesivos, en los que se detectó un paulatino incremento en los niveles de las tasas de ataque⁷. Esta observación fue la que resultó determinante para que, en otoño del año 2000, poco después de obtener la licencia en España, se recomendara la inclusión en el calendario de una nueva vacuna frente al meningococo de serogrupo C⁷. Esta vacuna se desarrolló según la misma estrategia de conjugación del polisacárido que se había seguido unos años antes con la de *Haemophilus influenzae* tipo b, y se había utilizado masivamente en el Reino Unido durante finales del año 1999 y a lo largo del año 2000. Al tratarse de una vacuna conjugada, el tipo de respuesta es radicalmente diferente (es inmunógena desde los 2 meses de edad y la respuesta que se obtiene es de larga duración), y si, como pasa en *H. influenzae*, tiene la capacidad de reducir las tasas de portadores, estaría no sólo previniendo la aparición de casos de enfermedad, sino también impidiendo la transmisión del microorganismo⁸. Este efecto sería incluso beneficioso para aquellos colectivos que, bien por edad o bien por otras causas, no recibieran la vacuna.

Esta vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupo C, se introdujo en un primer momento, como ya se ha indicado, en el calendario vacunal, incluyendo en muchas Comunidades Autónomas a los niños menores de 6 años como receptores de ésta. Un año después, la disminución de casos en los grupos vacunados fue muy elevada, consiguiéndose una reducción de

Correspondencia: Dr. J.A. Vázquez.
Laboratorio de Referencia de Meningococos. Centro Nacional de Microbiología.
Instituto de Salud Carlos III. 28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: jvazquez@isciii.es

Manuscrito recibido el 13-05-2002; aceptado el 16-05-2002.

aproximadamente el 85% en los grupos que recibieron esta vacuna. No obstante, y aunque de forma prudente, debe reflexionarse sobre el hecho de que durante el año 2001 las tasas de incidencia por meningococo de serogrupo C disminuyeron en todos los grupos de edad, excepto en los niños de entre 7-8 años, en los que aumentaron. Bien es cierto que, al tratarse de una enfermedad con baja incidencia, pequeñas variaciones en el número de casos producen fuertes variaciones en las cifras de incidencia, que en ocasiones no reflejan una tendencia definitiva. Se impone pues mantener una vigilancia activa que permita modificar los grupos de edad en los que se recomienda vacunar si los datos y las condiciones epidémicas así lo indicaran⁹.

En principio, no parece arriesgado afirmar que en un futuro inmediato se desarrollaran igualmente vacunas conjugadas frente a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, Y y W135, con las que previsiblemente se obtendrán respuestas inmunitarias similares a la que se aprecia con la de serogrupo C. Y es muy probable que esas vacunas se presenten en forma de vacunas combinadas.

Sin embargo, aún no parece inminente una posible "erradicación" de la enfermedad meningocócica, en particular por causa de las cepas que expresan cápsula de serogrupo B, responsables de la mayoría de los casos de enfermedad meningocócica en países desarrollados. Parecería lógico pensar en el polisacárido de serogrupo B como la elección más lógica para el desarrollo de una vacuna frente a este tipo de aislamientos. Y, de hecho, a mediados la década de los años 1960 se produjeron los primeros trabajos de purificación de esta molécula, aunque la evaluación de su eficacia al ser utilizado como inmunizante pronto mostró un nivel muy bajo de respuesta¹⁰. Este decepcionante hecho se ha intentado explicar por la gran similitud entre este polisacárido y la envoltura exterior de células neuronales embrionarias humanas, lo que produciría un fenómeno de tolerancia inmunitaria. Por la escasa inmunogenicidad de este tipo de polisacárido, el desarrollo de una vacuna frente a serogrupo B ha representado, y aún supone, analizar diferentes estrategias que, en muchas ocasiones, constituyen interesantes aportaciones en este campo. Y aquí volvemos a encontrarnos en la década de los años 1970, cuando se planteaba por vez primera el desarrollo de vacunas constituidas por vesículas de membrana externa⁴. Estas vesículas se obtienen tras tratamientos específicos de extracción y están constituidas por diferentes proteínas de membrana externa (OMP), fundamentalmente la conocida como PorA, que codifica para el determinante antigenico que define el serosubtipo, y una pequeña porción correspondiente al lipopolisacárido. Utilizando esta estrategia se han desarrollado 2 vacunas bien conocidas, una en Cuba a partir de una cepa B:4:P1.15 y otra en Noruega con la cepa encontrada más frecuentemente en el norte de Europa, la B:15:P1.7,16¹¹. Estudios realizados con ambas vacunas han mostrado una baja eficacia en niños menores de 4 años, mientras que presentan una aceptable protección tipo específica, y una protección cruzada frente a cepas heterólogas que parece ser dependiente de la edad¹². En todos los casos, la duración de la protección parece ser muy limitada con el esquema de 2 dosis generalmente aplicado. La llamada PorA es la responsable de la generación de anticuerpos

bactericidas específicos, mientras que los que producen reactividad cruzada son otros antígenos de membrana externa no bien identificados. Y es justamente este aspecto, el de la protección cruzada, el que focaliza la atención de los investigadores, de forma que se ha podido comprobar que algunas estrategias pueden mejorar de manera cuantitativa ese nivel de respuesta^{13,14}. Una forma de conseguir una respuesta de "amplio espectro" ha consistido en desarrollar vacunas polivalentes de vesículas de membrana externa conseguidas a partir de manipulación genética de las cepas vacunales¹⁵. Parece que incluso este tipo de vacuna podría generar una aceptable respuesta de actividad bactericida frente a múltiples cepas heterólogas¹⁶. Y, favorecido por estas buenas perspectivas, se encuentra en un avanzado estado de desarrollo una vacuna hexavalente que podría estar disponible en los próximos años. Es muy importante subrayar el hecho de que se trata de una vacuna con formulación antigénica, por lo que una vez más se pone de manifiesto la importancia de caracterizar las cepas de meningococo. Conocer el serosubtipo de los meningococos aislados con más frecuencia va a permitir poder predecir el grado de efectividad y, por lo tanto, de aplicación de formulaciones concretas en cada país¹⁷. Una interesante idea es la que se basa en la utilización de proteínas reguladas por la presencia de hierro, que son receptores de membrana que forman parte de complejos sistemas de captación y transporte de las diversas formas de hierro inorgánico presente en los diferentes tejidos que la bacteria coloniza. Por lo tanto, anticuerpos bloqueantes dirigidos frente a estas proteínas deberían impedir el crecimiento del microorganismo, teniendo como resultado un efecto protector frente a la enfermedad¹⁸. En este campo han sido de gran importancia los trabajos realizados por Ferreirós et al de Santiago de Compostela, grupo que muestra algunos de sus resultados en este mismo número de la revista de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA¹⁹. En ese trabajo los autores exponen algunos de los problemas que surgen para poder utilizar estas proteínas reguladas por hierro como componentes de una vacuna. No obstante, la utilización de estos antígenos en combinación con otros en vesículas de membrana externa podría resultar en una vacuna mejorada, aunque esta estrategia debe ser aún cuidadosamente evaluada.

Algunos grupos de investigadores han intentado una forma de aproximación diferente, mediante la modificación química del polisacárido y su conjugación con una proteína transportadora, aunque esta estrategia está todavía en fase de evaluación en modelos animales⁴.

Por último, la estrategia más novedosa es la que sirve de base para los trabajos de 2 grupos diferentes y que consiste en la utilización del conocimiento de la secuencia completa del genoma de *N. meningitidis*²⁰ para poder identificar, mediante programas informáticos, genes que codifiquen antígenos potencialmente utilizables como inmunizantes. Una de las características de los antígenos seleccionados es su buen grado de conservación para evadir la plasticidad del genoma de meningococo, provocada por diferentes mecanismos de regulación. La potencialidad de estos antígenos se evalúa inicialmente mediante su expresión en un sistema biológico. Y aquí es donde estriba la diferencia en las dos estrategias

actualmente en uso: mientras que uno de los grupos expresa los genes exclusivamente en *Escherichia coli*²¹, el otro utiliza un sistema de expresión en *N. meningitidis*¹¹. Esta última aproximación permite expresar con éxito algunas proteínas que resultan tóxicas para *E. coli* y adicionalmente no requiere manipular ninguna región codificante. Con ambas estrategias se han identificado un número de entre 10 y 15 antígenos diferentes cuya capacidad *protectora* para ser utilizados como inmunizantes está siendo evaluada en modelos animales.

El desarrollo final de una vacuna eficaz basada en antígenos proteicos podría tener la gran ventaja de conferir protección frente a todos los serogrupos, siempre que las proteínas elegidas se expresaran en todos los meningococos con independencia de su polisacárido capsular. Así, finalmente, podría disponerse de una sola vacuna frente a la enfermedad meningocócica, lo que evitaría la dificultad de combinaciones vacunales demasiado amplias que pudieran interferir en la respuesta obtenida. Dentro de unos años pudiera ser necesario escribir de nuevo una editorial similar a ésta. Pero, aunque no parece que se tenga en la primera década del siglo XXI ningún grupo musical que merezca tan claramente, como en el caso de "The Beatles", un homenaje dentro de 25 años, mi deseo es que esta vez sí se asista al desarrollo de una vacuna eficaz y universal frente a la enfermedad meningocócica.

Bibliografía

1. Sáez-Nieto JA, Llacer A, Catalá F, Fenoll A, Casal J. Meningitis meningocócica en España (1978-1980). Estudios epidemiológicos, serogrupos y sensibilidad a agentes antimicrobianos. Rev Sanid Hig Pública 1981;55:831-69.
2. Kabat ES, Kaiser H, Sikorski H. Preparation of the type-specific polysaccharide of the type I meningococcus and a study of its effectiveness as an antigen in human beings. J Exp Med 1945;80:299-307.
3. Gotschlich EC. Meningococcal serogroup specific polysaccharides. En: Corum CJ, ed. Developments in Industrial Microbiology. Washington: American Institute of Biological Sciences, 1970;92-8.
4. Frasch CE. Meningococcal vaccines: past, present and future. En: Cartwright K, ed. Meningococcal disease. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 1995; p. 245-83.
5. Gómez JA, Ferreiros CM, Criado MT. Vacunas polisacáridicas antimeningocócicas. Enf Inf Microbiol Clin 1997;15:347-8.
6. Vázquez JA. Enfermedad meningocócica y vacunación: Un nuevo escenario. Vacunas 2001;2(Supl 2):1-4.
7. Salleras L, Domínguez A. Estrategias de vacunación frente al meningococo del serogrupo C en España. Vacunas 2001;2(Supl 2):10-7.
8. Zhang Q, Laksman R, Burkinshaw R, Choo S, Everard J, Akhtar S, et al. Primary and booster mucosal immune responses to meningococcal group A and C conjugate and polysaccharide vaccines administered to university students in United Kingdom. Infect Immun 2001;69:4337-41.
9. PHLS. Meningitis C vaccine to be offered to 20 to 24 years old. CDR weekly 2002;2:4-5.
10. Wyle FA, Artenstein MS, Brandt BL, Tramont EC, Kasper DL, Altieri PL, et al. Immunologic response of man to serogroup B meningococcal polysaccharide vaccines. J Infect Dis 1972;126:514-22.
11. Poolman JT, Feron C, Dequesne G, Denoël PA, Dessoï S, Goraj KK, et al. Outer membrane vesicles and other options for a meningococcal B vaccine. En: Ferreirós C, Criado MT, Vázquez J, editors. Emerging strategies in the fight against meningitis. England: Horizon Scientific Press, 2002; p. 135-49.
12. Tappero JW, Lagos R, Ballestros AM, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines. A randomized controlled trial in Chile. JAMA 1999;281:1520-7.
13. Rosenqvist E. Human antibody responses to meningococcal outer membrane antigens after three doses of the Norwegian Group B meningococcal vaccine. Infect Immun 1995;63:4642-52.
14. Zollinger WD, Moran EE, Devi SJ, Frasch CE. Bactericidal antibody responses of juvenile rhesus monkeys immunized with group B *Neisseria meningitidis* capsular polysaccharide-protein conjugate vaccines. Infect Immun 1997;65:1053-60.
15. Van der Ley P, Van der Biezen J, Poolman JT. Construction of *Neisseria meningitidis* strains carrying multiple chromosomal copies of the *porA* gene for use in the production of a multivalent outer membrane vesicle vaccine. Vaccine 1995;13:401-7.
16. Cartwright K, Morris R, Runke H, Fox A, Borrow R, Begg N, et al. Immunogenicity and reactivity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (*PorA*) outer membrane proteins. Vaccine 1999;17:2612-9.
17. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. J Infect Dis 1999;180:1894-901.
18. Peterson A, Kuipers B, Pelzer M, Verhagen E, Tiesjema RH, Tommassen J, et al. Monoclonal antibodies against the 70-kilodalton iron-regulated protein of *Neisseria meningitidis* are bactericidal and strain specific. Infect Immun 1999;58:3036-41.
19. Ferreirós C, 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 Infect Microbiol Clin 2002;20:316-20.
20. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, Jeffries AC, Nelson KE, Eisen JA, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. Science 2000;287:1809-15.
21. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Arico B, Commanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. Science 2000;287:1816-20.

Fe de errores

En el artículo titulado "Estructura de proteínas: plegamiento y priones" (Enferm Infect Microbiol Clin 2002;20(4):161-7) se han producido dos errores.

En la página 161, párrafo tercero, líneas 10 y 11 *donde dice*: "enfermedad de las vacas locas (no ha habido detección de casos en España hasta la fecha)" *debe decir*: "enfermedad de las vacas locas (109 casos positivos animales hasta marzo de 2002, datos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación)" y en la página 161, párrafo tercero, líneas 16-18 *donde dice*: "5 casos en Francia, y uno en Italia (109 casos positivos animales hasta marzo de 2002, datos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación)" *debe decir*: "5 casos en