

# Il vaccino quadrivalente 4CMenB: immunogenicità e tollerabilità

Franco Giovanetti

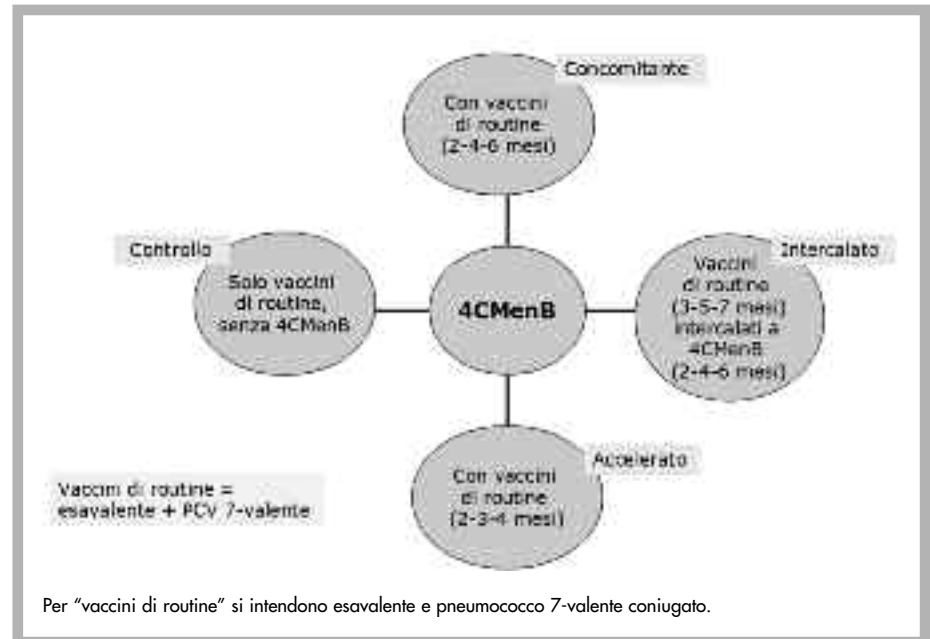
Dirigente medico, Dipartimento di prevenzione, ASL CN2, Alba, Bra

Dopo l'introduzione dei vaccini coniugati contro il sierogruppo C di *N. meningitidis* e, in alcune realtà, dei vaccini coniugati quadrivalenti A-C-W135-Y, la ricerca si è orientata verso la preparazione di un vaccino contro il sierogruppo B (MenB), attualmente dominante nei Paesi occidentali [1]. Per raggiungere tale obiettivo i metodi convenzionali non possono essere utilizzati. Infatti il polisaccaride della capsula batterica di MenB presenta due problemi: è poco immunogeno, anche quando è coniugato con un carrier proteico; inoltre è identico a un polimero dell'acido polisialico presente nel tessuto nervoso, con conseguente rischio di autoimmunità qualora sia utilizzato come vaccino. Si potrebbe allora optare per gli antigeni non capsulari, ossia le proteine contenute nelle OMV (Outer Membrane Vesicles, vescicole della membrana esterna). Anche in questo caso esistono dei limiti: la risposta immunitaria è diretta solo verso ceppi omologhi e la variabilità antigenica di tali proteine fa sì che i vaccini OMV non riescano a indurre una protezione contro i ceppi eterologhi, in particolare al di sotto dei 5 anni d'età [2]. Si è pensato, allora, di cercare nel genoma del batterio i geni che codificano per antigeni in grado di indurre una risposta immune; tali antigeni non devono essere troppo abbondanti né immunodominanti, in modo da risultare meno facilmente soggetti a pressione selettiva. Questo nuovo approccio metodologico è denominato *reverse vaccinology* e si sviluppa per mezzo di tre step fondamentali: (a) la ricerca nel genoma batterico di geni codificanti antigeni proteici candidabili per un vaccino; (b) l'espressione dei candidati antigeni in *E. coli*; (c) la valutazione dell'attività battericida degli anticorpi diretti contro gli antigeni selezionati [3]. Su 2158 geni del genoma batterico, si è visto che 28 codificano per antigeni con le caratteristiche desiderate; di questi, sono stati scelti tre antigeni per preparare il vaccino [4]. A essi sono state aggiunte le proteine della membrana esterna del ceppo epidemico New Zealand 98/254. La *tabella 1* riporta le caratteristiche degli antigeni contenuti nel vaccino quadrivalente (4CMenB) di cui è imminente la registrazione. Un trial clinico nei bambini ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del vaccino quadrivalente somministrato a tre gruppi di soggetti secondo differenti schedule (con o senza co-somministrazione con i vaccini di routine, per esempio esavalente e pneumococco 7-valente) e a un gruppo di controllo (*figura 1*) [5]. Sono stati raggiunti titoli protettivi dopo 3 dosi in almeno il 99% dei bambini. La co-somministrazione con i vaccini di routine non ha prodotto importanti interferenze, tranne una diminuita risposta al sierotipo 6B dello pneumococco e alla pertactina (uno dei tre antigeni del vaccino antiper-

**TABELLA 1: ANTIGENI CONTENUTI NEL VACCINO QUADRIVALENTE 4CMenB E LORO CARATTERISTICHE**

Antigene	Caratteristiche
fHbp Factor H binding protein	Si lega al fattore H, un inibitore della via alternativa del complemento.
NHBA Neisserial Heparin Binding Antigen	Si lega all'eparina, aumentando così la resistenza del meningococco all'attività battericida del siero umano.
NadA Neisserial adhesin A	Media l'adesione del meningococco alle cellule epiteliali e l'ingresso nelle stesse.
OMV (PorA)	Proteine della membrana esterna del ceppo epidemico New Zealand 98/254.

**FIGURA 1: SCHEDULE VACCINALI UTILIZZATE NEL TRIAL CLINICO DEL 4CMenB SUI BAMBINI [5]**



tosse). Il profilo di sicurezza è risultato simile a quello dei vaccini di routine, ma con una più elevata incidenza (sino al 62%) di temperatura pari o superiore a 38 °C, quando 4CMenB è stato somministrato insieme ai vaccini routinari. Anche negli adolescenti 4CMenB ha dimostrato di indurre elevati titoli anticorpali protettivi ed è risultato associato a una reattogenicità soprattutto locale [6]. Per scoprire l'effetto degli anticorpi diretti contro ogni singolo componente del vaccino 4CMenB, e perciò valutarne l'efficacia sui ceppi circolanti, è stata messa a punto una nuova metodica, denominata *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS) [7]. Utilizzando tale metodica, i sieri di bambini vaccinati con

tosse). Il profilo di sicurezza è risultato simile a quello dei vaccini di routine, ma con una più elevata incidenza (sino al 62%) di temperatura pari o superiore a 38 °C, quando 4CMenB è stato somministrato insieme ai vaccini routinari. Anche negli adolescenti 4CMenB ha dimostrato di indurre elevati titoli anticorpali protettivi ed è risultato associato a una reattogenicità soprattutto locale [6]. Per scoprire l'effetto degli anticorpi diretti contro ogni singolo componente del vaccino 4CMenB, e perciò valutarne l'efficacia sui ceppi circolanti, è stata messa a punto una nuova metodica, denominata *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS) [7]. Utilizzando tale metodica, i sieri di bambini vaccinati con

Per corrispondenza:  
Franco Giovanetti  
e-mail: giovanetti58@alice.it

4CMenB sono risultati battericidi contro il 78% dei ceppi invasivi in 5 Paesi d'Europa, con un range da 73% a 87% a seconda della Nazione, e contro il 76% dei ceppi invasivi in Australia [5]. Si tratta di percentuali ragguardevoli, ma occorrerà un'attenta sorveglianza per valutare la reale efficacia sul campo. In conclusione, siamo di fronte a un vaccino molto promettente, ma alcune domande sono necessariamente ancora senza risposta: quanto dura l'immunità prodotta da 4CMenB? Il vaccino sarà in grado di ridurre la prevalenza dei portatori e di produrre *herd immunity*? Quale sarà l'impatto del vaccino sui ceppi di meningococco circolanti in Italia e in Europa? Quali conseguenze avrà sull'accettazione del vaccino la relativamente alta frequenza di febbre in caso di co-sommi-

nistrazione con i vaccini di routine? Come inserire 4CMenB in un calendario vaccinale che appare già piuttosto affollato? ♦

#### Conflitto d'interessi

**Negli ultimi dieci anni l'Autore ha accettato inviti da Wyeth (ora Pfizer), Sanofi Pasteur, Novartis Vaccines e GSK per la partecipazione a convegni.**

#### Bibliografia

- [1] Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30 (suppl. 2):B26-36.  
 [2] Holst J, Martin D, Arnold R, et al. Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2009;27 (suppl. 2):B3-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.071.

[3] Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 2010;362:1511-20.

[4] Rappuoli R. The challenge of developing universal vaccines. *F1000 Med Rep* 2011;3:16. doi: 10.3410/M3-16.

[5] Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573-82. doi: 10.1001/jama.2012.85.

[6] Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379(9816):617-24. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61713-3.

[7] Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *PNAS* 2010;107(45):19490-5.

## TABIANO XXII – 15-16 febbraio 2013 IL MESTIERE DEL PEDIATRA

### Venerdì 15 febbraio

#### DA TRIESTE, PER COMINCIARE

- ore 9 Sessione del mattino  
Curare l'acne (*I. Berti, Trieste*)  
Lattanti al bivio (*G. Longo, Trieste*)  
Schiene dritte e storte (*M. Carbone, Trieste*)
- ore 11,30 Sessioni parallele  
Piccole tumefazioni (sotto)cutanee: che fare? (*I. Berti*)  
I farmaci dell'asma: dalle linee guida al quotidiano (*G. Longo, Trieste*)  
Ortopedia pediatrica: attualità (*M. Carbone*)

#### NPI E GENETISTI PER NOI PEDIATRI

- Liber scriptus (incipit)* (*C. Panza, Parma*)  
Il disturbo ossessivo-compulsivo (*S. Cuva, Roma*)  
QI basso (*C. Calzone, Matera*)  
Quali competenze per il PLS (*F. Ciotti, Cesena*)  
Guida pratica alle sindromi (*A. Selicorni, Milano*)  
*Liber scriptus (amen)* (*C. Panza, Parma*)

#### ore 18,30-20 SESSIONI PARALLELE

- I problemi di sviluppo nell'ambulatorio del PLS: difficoltà e opportunità (*F. Ciotti, Cesena*)

NPI blob (*C. Calzone, Matera*)

Riconoscere le sindromi (*A. Selicorni, Milano*)

- ore 20,30 Cena musicale "V. Canepa & M. Zecca"

### Sabato 16 febbraio

#### TRE CONSIGLI PER FARE BENE IL NOSTRO MESTIERE

- ore 9 Sessione del mattino  
Leggere un articolo (anche) tra le righe (*L. Brusadin, Pordenone; C. Martelli, Milano*)  
Cosa mettere in borsa per l'urgenza (*E. Barbi, Trieste*)  
Il pediatra e il bene ostinato (*L. Peratoner, Trieste*)
- ore 11,30 **QUALE PEDIATRIA PER LE CURE PRIMARIE**  
Tavola rotonda:  
Intervengono G. Biasini, F. Mazzini, P. Siani
- ore 12,45 Cosa abbiamo imparato
- ore 13 Chiusura dei lavori

Segreteria organizzativa:

TERME DI SALSOMAGGIORE E TABIANO  
Tel. 0524 56 55 23  
info@grandhoteltermeastro.it