

# Il vaccino 4CMenB



Franco Giovanetti

Dirigente medico. Dipartimento di Prevenzione, ASL CN2, Alba, Bra (CN)

Il polisaccaride capsulare di *N. meningitidis* sierogruppo B non è adatto alla preparazione di un vaccino, in quanto è scarsamente immunogeno e antigenicamente simile all'acido sialico, presente nelle cellule umane, con il conseguente rischio di autoimmunità se usato come antigene vaccinale. Per questo motivo il vaccino attualmente registrato a partire dai due mesi di vita (4CMenB) è stato sviluppato utilizzando un procedimento chiamato *reverse vaccinology* [1], con cui sono state identificate alcune proteine di superficie adatte allo scopo. Il vaccino 4CMenB include tre proteine ricombinanti, dette fHbp (Factor H binding protein), NadA (Neisserial adhesin A), NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen), e le vescicole della membrana esterna (OMV) del ceppo New Zealand 98/254 contenenti la porina PorA. Se da un lato il problema derivante dall'impossibilità di utilizzare il polisaccaride B è stato risolto in modo brillante, dall'altro lato la metodologia utilizzata introduce una certa variabilità nel grado di protezione offerta dal vaccino. Diversamente dai polisaccaridi capsulari, che sono presenti in grandi quantità e sono stabili dal punto di vista antigenico, l'espressione delle proteine di superficie tende a mostrare una certa variabilità nelle varie popolazioni di *N. meningitidis*; inoltre di una stessa proteina sono presenti più varianti, nei confronti delle quali gli anticorpi prodotti dal vaccino non sono ugualmente cross-reattivi. Ad esempio, di fHbp sono note tre varianti principali ma solo una è contenuta nel vaccino e inoltre, sebbene il gene che la codifica sia sempre presente, non tutti gli isolati contengono questa proteina, che può quindi risultare inespressa. La combinazione di una scarsa espressione delle proteine di superficie e una loro possibile variabilità antigenica può far sì che gli anticorpi indotti dal vaccino semplicemente non abbiano un bersaglio cui legarsi e pertanto, pur essendo presenti in grande quantità, risultino inutili. In altre parole, l'efficacia del vaccino dipende sia dal grado di espressione delle proteine di superficie sia dalla capacità degli anticorpi di legarsi ad esse e, perché questo legame si verifichi, è necessario che gli antigeni proteici dei ceppi batterici circolanti in una data popolazione siano il più possibile simili a quelli contenuti nel vaccino. La

domanda pertanto è: come si fa a misurare l'efficacia del vaccino 4CMenB? Trattandosi di una malattia rara, non è stato possibile effettuare trial clinici che confrontano vaccinati e non vaccinati. Per valutare i vaccini polisaccaridici coniugati, quali MenC e MenACWY, si è aggirato l'ostacolo utilizzando quale correlato sierologico di protezione la determinazione degli anticorpi battericidi del siero (serum bactericidal activity, hSBA). Tale metodologia non è applicabile a un vaccino come il 4CMenB, che include antigeni variabili: sarebbe necessario effettuare la determinazione della hSBA verso più ceppi, che a loro volta esprimono un certo numero di varianti differenti. Un procedimento del genere richiederebbe molto tempo e un grande consumo di risorse. Di conseguenza, per valutare l'effetto degli anticorpi diretti contro ogni singolo componente del vaccino 4CMenB e perciò stimarne l'efficacia sui ceppi circolanti in una data popolazione, è stata messa a punto una metodica ad hoc, denominata Meningococcal Antigen Typing System (MATS) [2]. In questo modo è possibile stimare in modo indiretto la copertura dei ceppi circolanti da parte del vaccino (copertura MATS), ossia la corrispondenza (espressa in percentuale) tra gli antigeni del vaccino e gli antigeni dei ceppi di *N. meningitidis* presenti in una data popolazione. In 5 Paesi europei (Gran Bretagna, Francia, Germania, Italia e Norvegia) alcuni anni fa la copertura è risultata complessivamente pari al 78%, con un range 73% - 87% e un intervallo di confidenza ampio (95% CI 63-90) [2]; in Spagna la stima di copertura è del 68% [3], ma nel nord del Paese nel periodo 2012-2013 è stata registrata un'importante flessione, dal 61% al 42% [4]. Un recentissimo studio condotto in Gran Bretagna [5] ha riscontrato, comparando due periodi antecedenti l'introduzione del vaccino, una diminuzione della copertura MATS, scesa dal 73% del 2007-2008 al 66% del 2014-2015; contemporaneamente la proporzione dei meningococchi B coperti da più di un antigene è diminuita dal 50% al 35%. Quest'ultimo è un dato rilevante, in quanto il numero degli antigeni implicati nella risposta immunitaria influenza l'efficacia protettiva. Inoltre è stata riscontrata anche una cospicua variabilità regionale, con una copertura

MATS fluttuante dal 48% all'80% nelle 11 regioni analizzate. Quali conseguenze pratiche hanno per noi questi risultati? Essenzialmente due. In primo luogo nell'informare le famiglie possiamo dire che sicuramente 4CMenB è in grado di ridurre il rischio di malattia meningococcica, come dimostrano i dati preliminari del programma di vaccinazione britannico [6], ma non siamo ancora in grado di fornire un dato di efficacia come abbiamo sempre fatto per gli altri vaccini. Secondariamente, la sorveglianza di laboratorio sarà cruciale per conoscere le caratteristiche dei ceppi circolanti e in ultima analisi l'impatto della vaccinazione, che può cambiare nel tempo e in base all'area geografica.

## Conflitto d'interessi

L'autore dichiara di non avere conflitti d'interesse, neppure sotto forma di sponsorizzazioni o inviti da parte di aziende farmaceutiche per partecipare a convegni negli ultimi tre anni.

✉ [medicinadeviaggi@gmail.com](mailto:medicinadeviaggi@gmail.com)

1. Tan L, Carlone G, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Eng J Med* 2010;362(16):1511-1520.
2. Vogel U, Taha MK, Vázquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13(5):416-25.
3. Abad R, Medina V, Stella M, et al. Predicted strain coverage of a new meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Spain: analysis of the differences with other european countries. *PLoS ONE* 2016;11(3):e0150721.
4. Pérez-Trallero E, Esnal O, Marimón JM. Progressive decrease in the potential usefulness of meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB, Bexsero) in Gipuzkoa, Northern Spain. *PLoS ONE* 2014;9(12): e116024.
5. Parikh SR, Newbold L, Slater S, et al. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2017;17(7):754-62. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30170-6.
6. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016;388(10061):2775-82.