

# Prevenzione della malattia meningococcica: I nuovi vaccini verso la protezione universale

José Lapinet-Vera, MD, Ph.D

*Head of Medical Affairs, Italy*

*Novartis Vaccines and Diagnostics*

## *N meningitidis*: diversi sierogruppi con un PS distintivo

---



## Significativa esigenza insoddisfatta di vaccini meningococcici che conferiscano un'ampia protezione

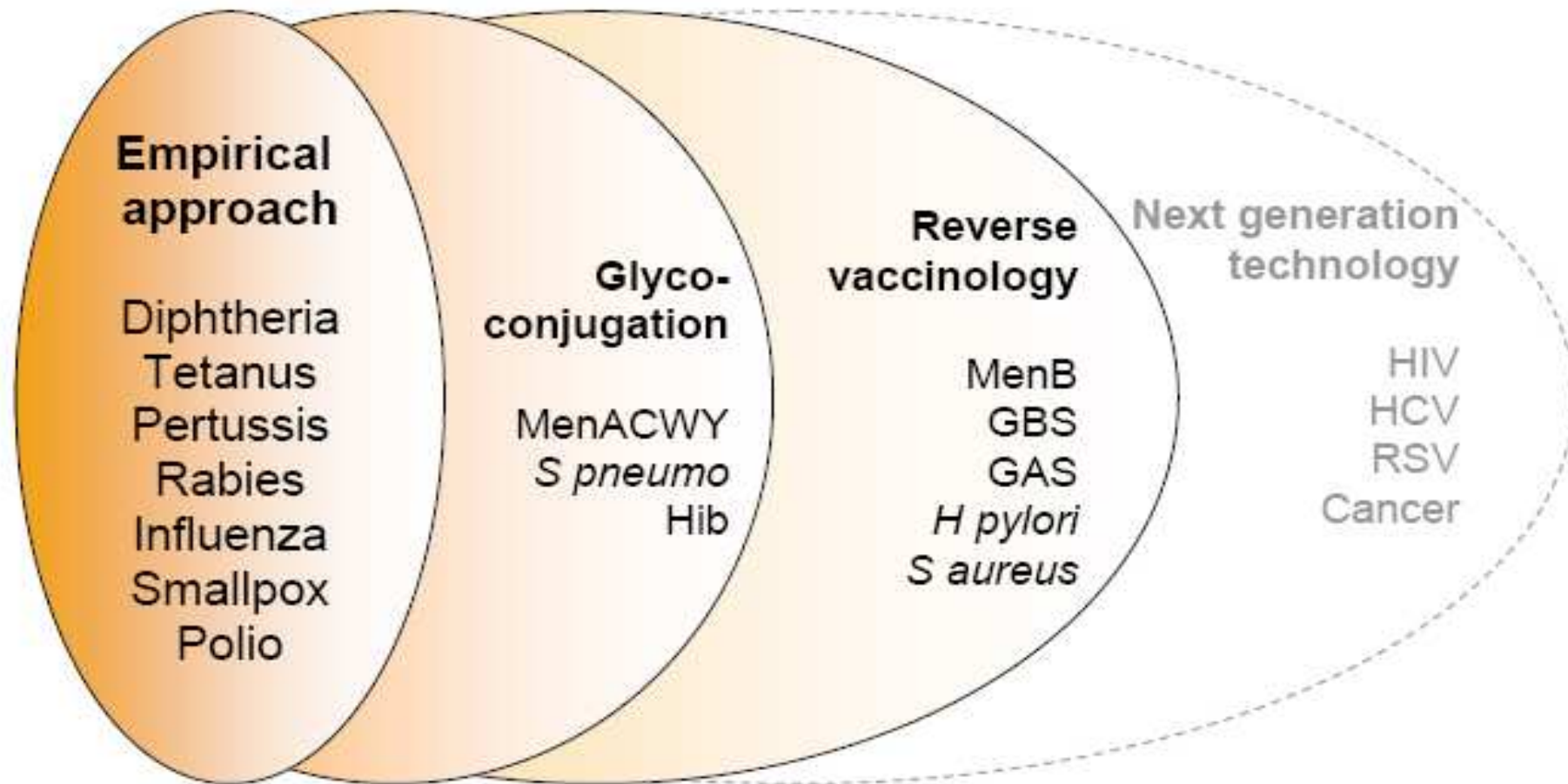
- ✓ Coperto dai vaccini coniugati C/ACWY attualmente approvati

		Gruppo di età (anni)			
		<1	1-2	2-10	11-55
Sierogruppo	A			✓*	✓*
	B				
	C	✓	✓	✓	✓
	W			✓*	✓*
	Y			✓*	✓*

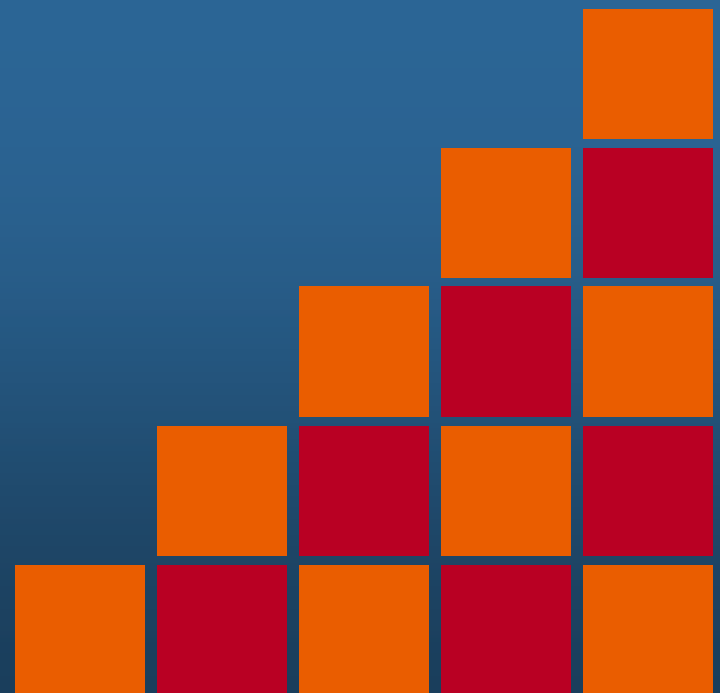
\*Solo Nord America.

# Glico-coniugazione e Reverse Vaccinology: espandere il pool di candidati vaccinali

---



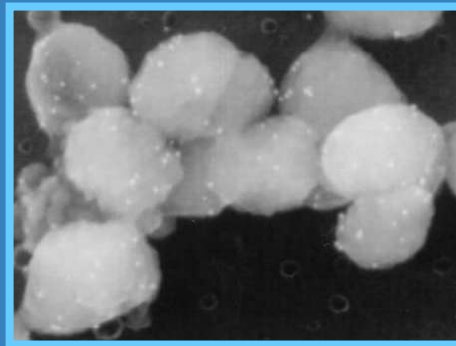
# Vaccino sperimentale MenACWY-CRM





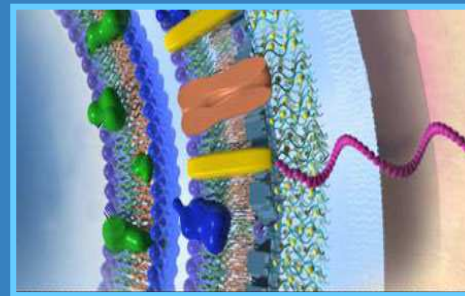
## Vaccini polisaccaridici

- Antigene: polisaccaridi capsulari purificati di specifici sierogruppi di *Neisseria meningitidis*<sup>1</sup>
- Storia di utilizzo sicuro ed efficace<sup>1</sup>



*N. meningitidis*<sup>2</sup>

Isolamento



Capsula  
polisaccaridica<sup>3</sup>

Purificazione



Vaccino

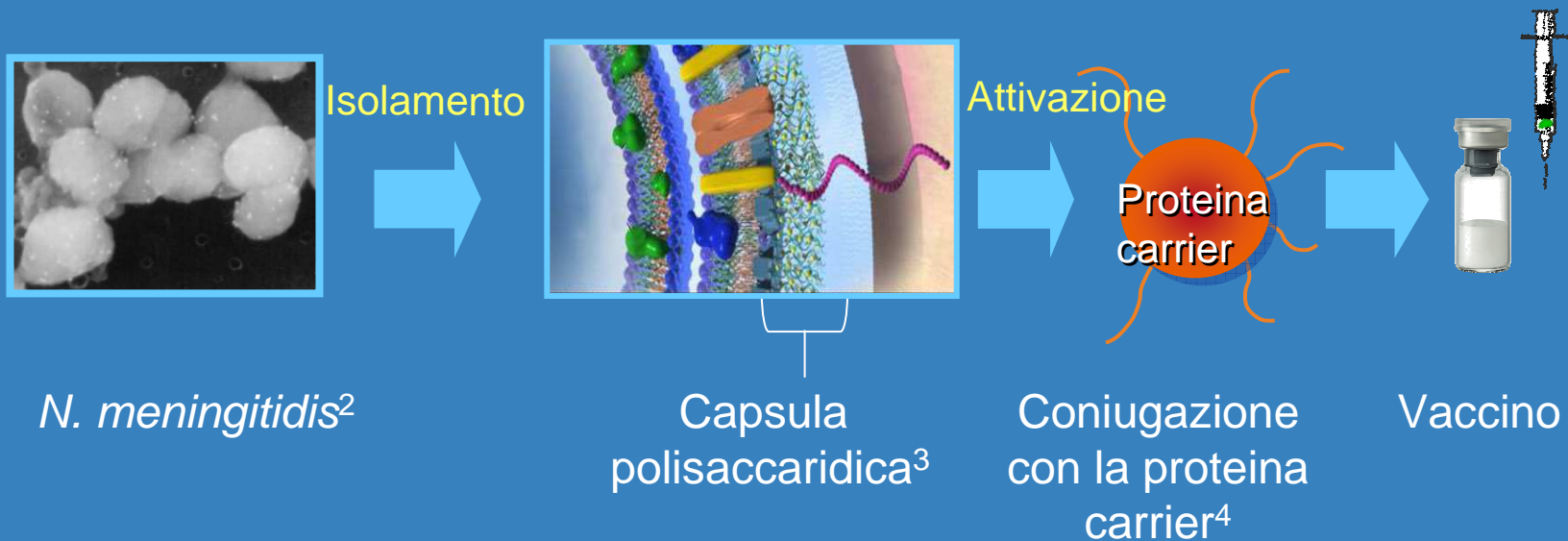
1. Price. *Curr Pharm Des* 2007;13:2009-14; 2. Post et al. *Infect Immun* 2003; 647-55; 3. Modificato da Rosenstein et al. *N Engl J Med* 2001;344:1378-88





# Vaccini polisaccaridici coniugati con proteine

- Coniugazione chimica dei polisaccaridi meningococcici con proteine carrier<sup>1</sup>
- Miglioramento delle risposte immunologiche rispetto ai vaccini polisaccaridici<sup>1</sup>



1. Harrison. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:142-64; 2. Post *et al. Infect Immun* 2003; 647-55; 3. Modificato da Rosenstein *et al. N Engl J Med* 2001;344:1378-88; 4. Ravenscroft *et al. In: Frosch M, Maiden MCJ, eds. Handbook of Meningococcal Disease. 2006:chapter 17*



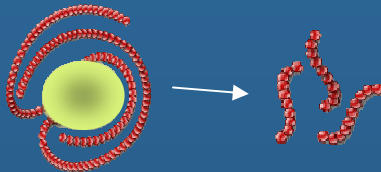
# MenACWY-CRM: Conjugation to Protein Carrier CRM197 and Selective Conjugation Chemistry

CRM197



## CRM197

- Nontoxic mutant of diphtheria toxin<sup>1,2</sup>
  - Differs in one amino acid substitution at position 52 (glycine replaced by glutamic acid residue)<sup>2</sup>
- No formaldehyde detoxification required (avoids cross-linking to accessory antigens that occurs during this process)<sup>1-3</sup>



Oligosaccharide sizing and conjugation to CRM197

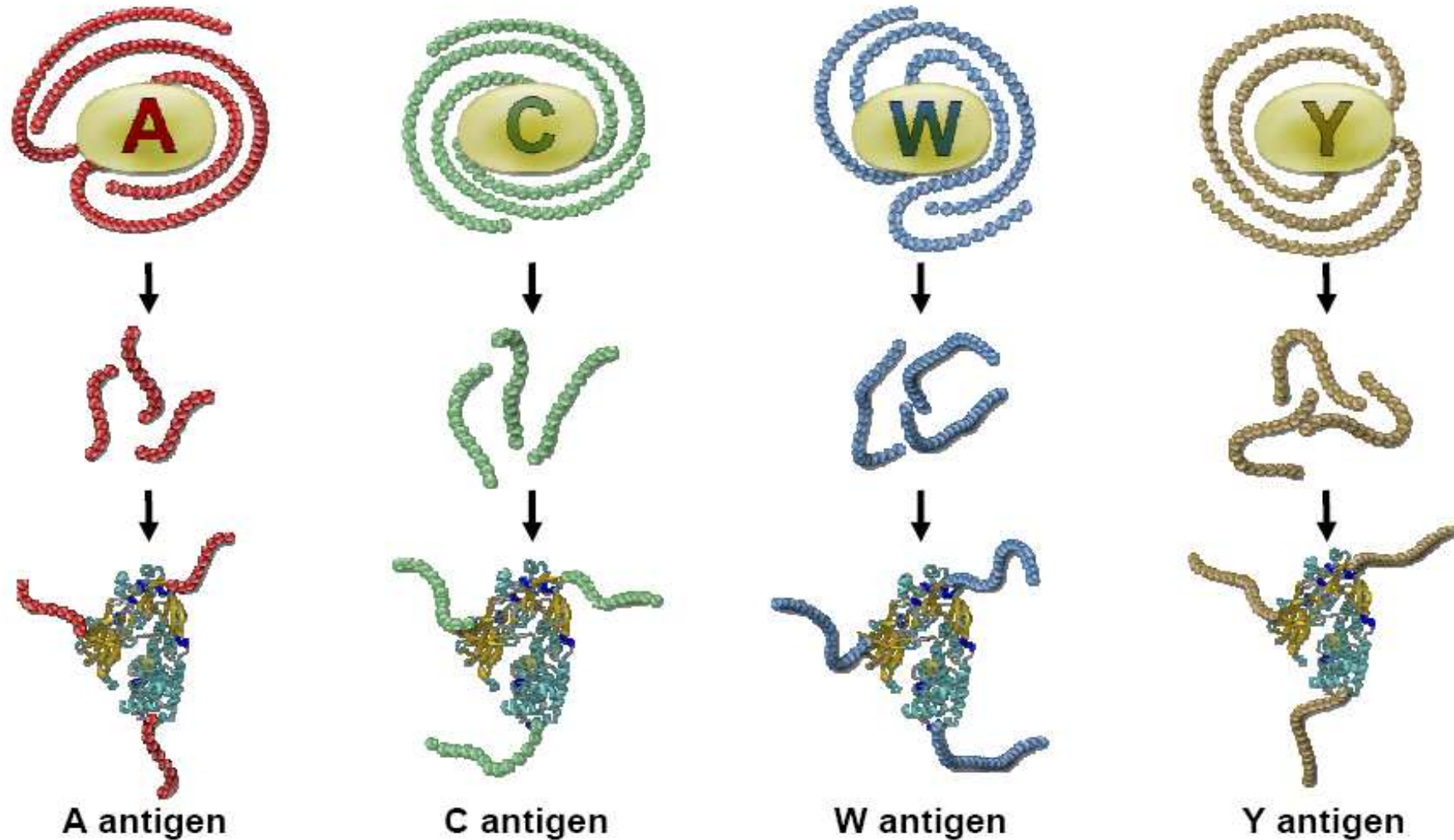
## Selective Conjugation Chemistry

- Purified polysaccharides are acid-hydrolyzed and sized<sup>2,4</sup>
- The appropriately sized oligosaccharides are linked to the CRM197 to produce the conjugates<sup>4</sup>
- Standardized polysaccharide sizing allows for consistency in the end product as well as retention of structural identity<sup>4</sup>

1. Lavelle EC, et al. In: Hackett CJ, Harn Jr DA, eds. *Vaccine Adjuvants: Immunological and Clinical Principles*. Totowa, NJ: Humana Press; 2006:111–154; 2. Bröker M, et al. *Vaccine*. 2009;27:5574–5580; 3. Rappuoli R, et al. *Appl Environ Microbiol*. 1983;46:560–564; 4. Bardotti A, et al. *Vaccine*. 2008;26:2284–2296.



MenACWY-CRM è stato sviluppato usando la tecnologia della Glico-coniugazione





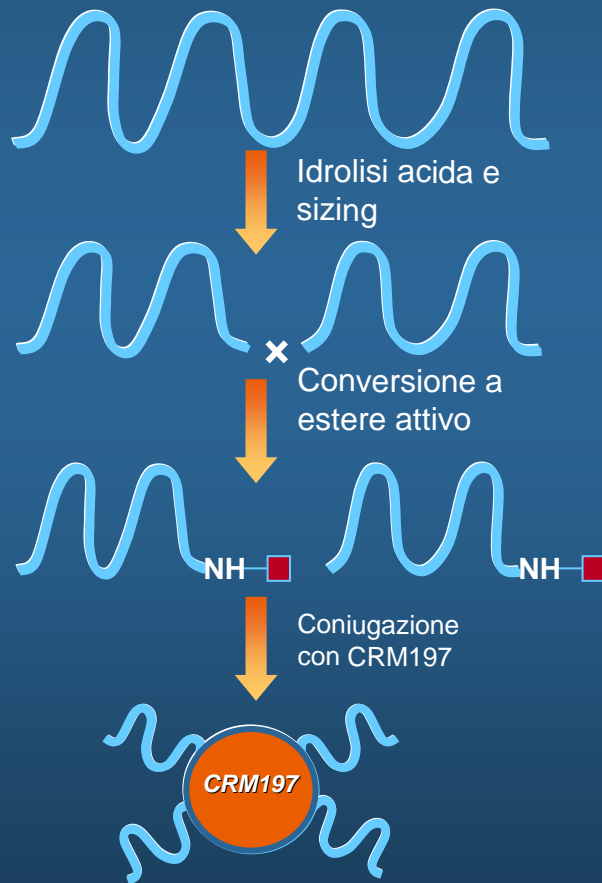
## Programma di sviluppo globale Novartis

- Programma globale avviato nel 2002
- Database clinico
  - 24 studi clinici completati o in corso
  - >18.500 partecipanti
- Tutti gli studi hanno misurato l'attività battericida del siero con un saggio che utilizza siero umano come fonte esogena del complemento (hSBA)
- Molteplici schedule vaccinali sono state valutate rispetto ad appropriati vaccini di confronto



# Chimica/Formulazione del vaccino

Chimica di coniugazione:  
modificazione del gruppo terminale target



Formulazione

MenA-CRM: 10 µg/dose

MenC-CRM: 5 µg/dose

MenW-CRM: 5 µg/dose

MenY-CRM: 5 µg/dose

No adiuvanti

No conservanti

Presentazione



MenA liofilizzato (fiala)



MenCWY soluzione  
liquida

(fiala o siringa  
preriempita)



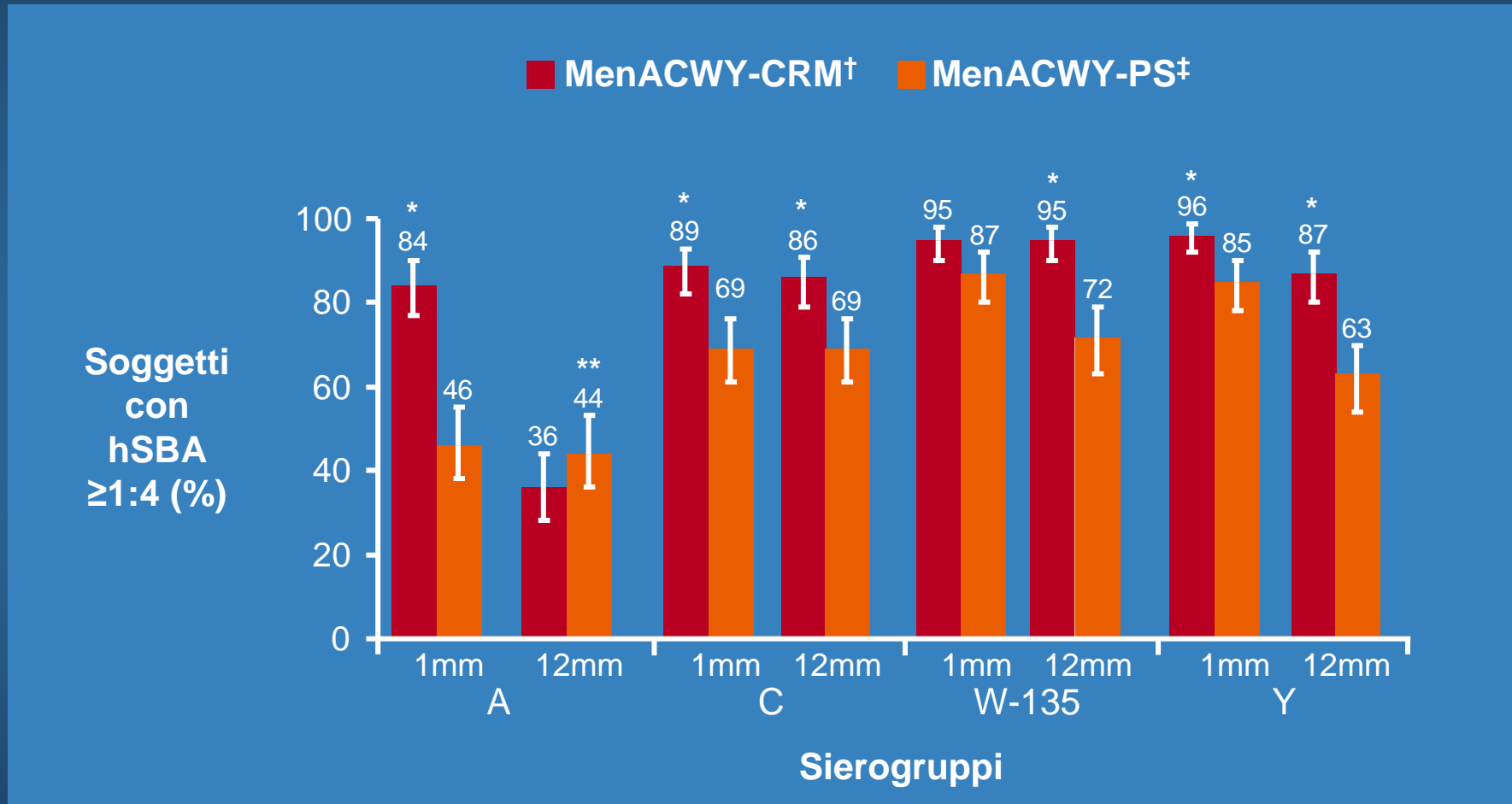
# Riassunto dei più importanti studi clinici con MenACWY-CRM

Gruppo di età	Dosi	Fase	Vaccino di confronto	Risultati principali
11-18 aa	1	II	<b>MenACWY-PS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Risposte immunitarie significativamente superiori</li> <li>Risposta immunitaria persistente</li> </ul>
		III	Menactra®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità non inferiore con risposte immunitarie significativamente superiori per alcuni sierogruppi</li> </ul>
		III	Vaccini concomitanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> <li>Immunogenico quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> </ul>
2-10 aa	1	II	MenACWY-PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Ha soddisfatto il criterio di superiorità statistica</li> </ul>
		III	Menactra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dati imminenti</li> </ul>
0-2 aa	4 (neonati) 1-2 (bambini)	II	MenC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità sovrapponibile a MenC-CRM</li> </ul>



# Studio di immunogenicità di fase II sugli adolescenti di 11-17 anni

## Forti e persistenti risposte immunitarie dopo la schedula a 1 dose



†1 mese–A: n=140; C: n=140; W-135: n=138; Y: n=139. 12 mesi–A: n=140; C: n=140; W-135: n=138; Y: n=139

‡1 mese–A: n=149; C: n=147; W-135: n=141; Y: n=147. 12 mesi–A: n=149; C: n=147; W-135: n=141; Y: n=147

\*p <0,05 vs il gruppo MenACWY-PS corrispondente; \*\*p <0,05 vs il gruppo MenACWY-CRM corrispondente



# Riassunto dei più importanti studi clinici con MenACWY-CRM

Gruppo di età	Dosi	Fase	Vaccino di confronto	Risultati principali
11-18 aa	1	II	MenACWY-PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Risposte immunitarie significativamente superiori</li> <li>Risposta immunitaria persistente</li> </ul>
		III	<b>Menactra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità non inferiore con risposte immunitarie significativamente superiori per alcuni sierogruppi</li> </ul>
		III	Vaccini concomitanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> <li>Immunogenico quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> </ul>
2-10 aa	1	II	MenACWY-PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Ha soddisfatto il criterio di superiorità statistica</li> </ul>
		III	Menactra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dati imminenti</li> </ul>
0-2 aa	4 (neonati) 1-2 (bambini)	II	MenC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità sovrapponibile a MenC-CRM</li> </ul>





# Riassunto dei più importanti studi clinici con MenACWY-CRM

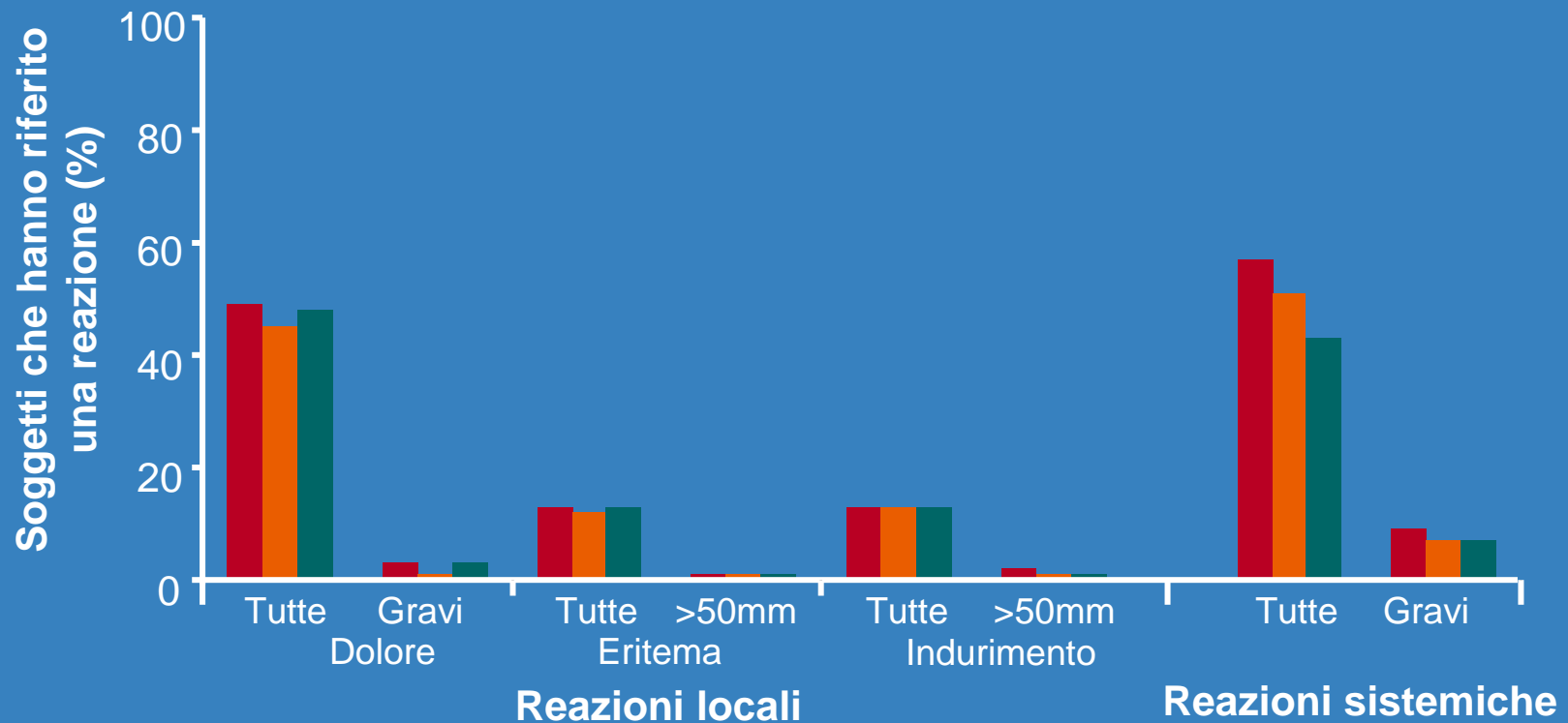
Gruppo di età	Dosi	Fase	Vaccino di confronto	Risultati principali
11-18 aa	1	II	MenACWY-PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Risposte immunitarie significativamente superiori</li> <li>Risposta immunitaria persistente</li> </ul>
		III	Menactra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità non inferiore con risposte immunitarie significativamente superiori per alcuni sierogruppi</li> </ul>
		III	<b>Vaccini concomitanti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> <li>Immunogenico quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> </ul>
2-10 aa	1	II	MenACWY-PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Ha soddisfatto il criterio di superiorità statistica</li> </ul>
		III	Menactra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dati imminenti</li> </ul>
0-2 aa	4 (neonati) 1-2 (bambini ai primi)	II	MenC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità sovrapponibile a MenC-CRM</li> </ul>



Studio di sicurezza di fase III sugli adolescenti

# Reattogenicità con vaccinazioni concomitanti

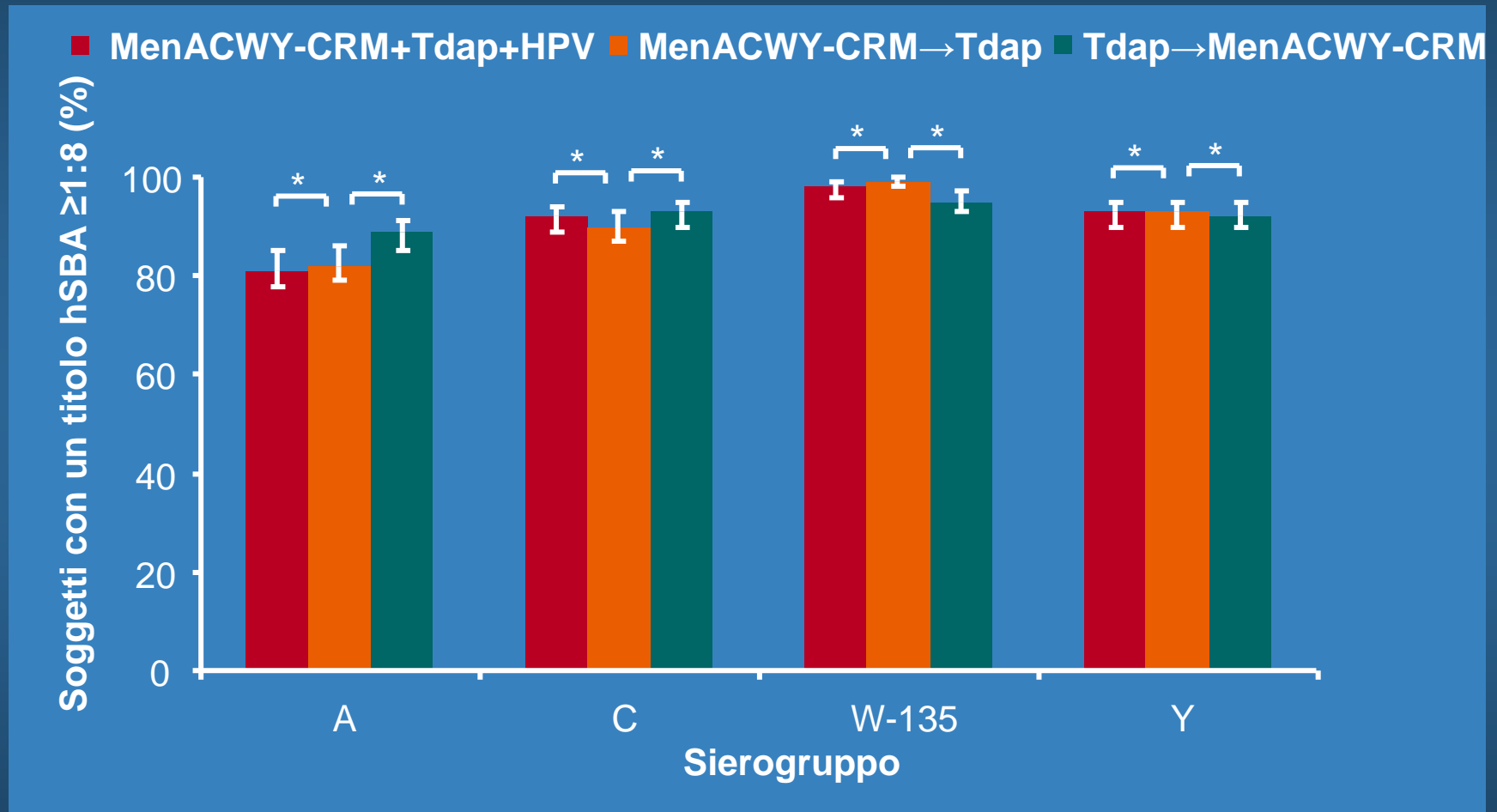
■ MenACWY-CRM+Tdap+HPV ■ MenACWY-CRM→Tdap ■ Tdap→MenACWY-CRM





Studio di immunogenicità di fase III sugli adolescenti

## Immunogenicità con vaccinazioni concomitanti



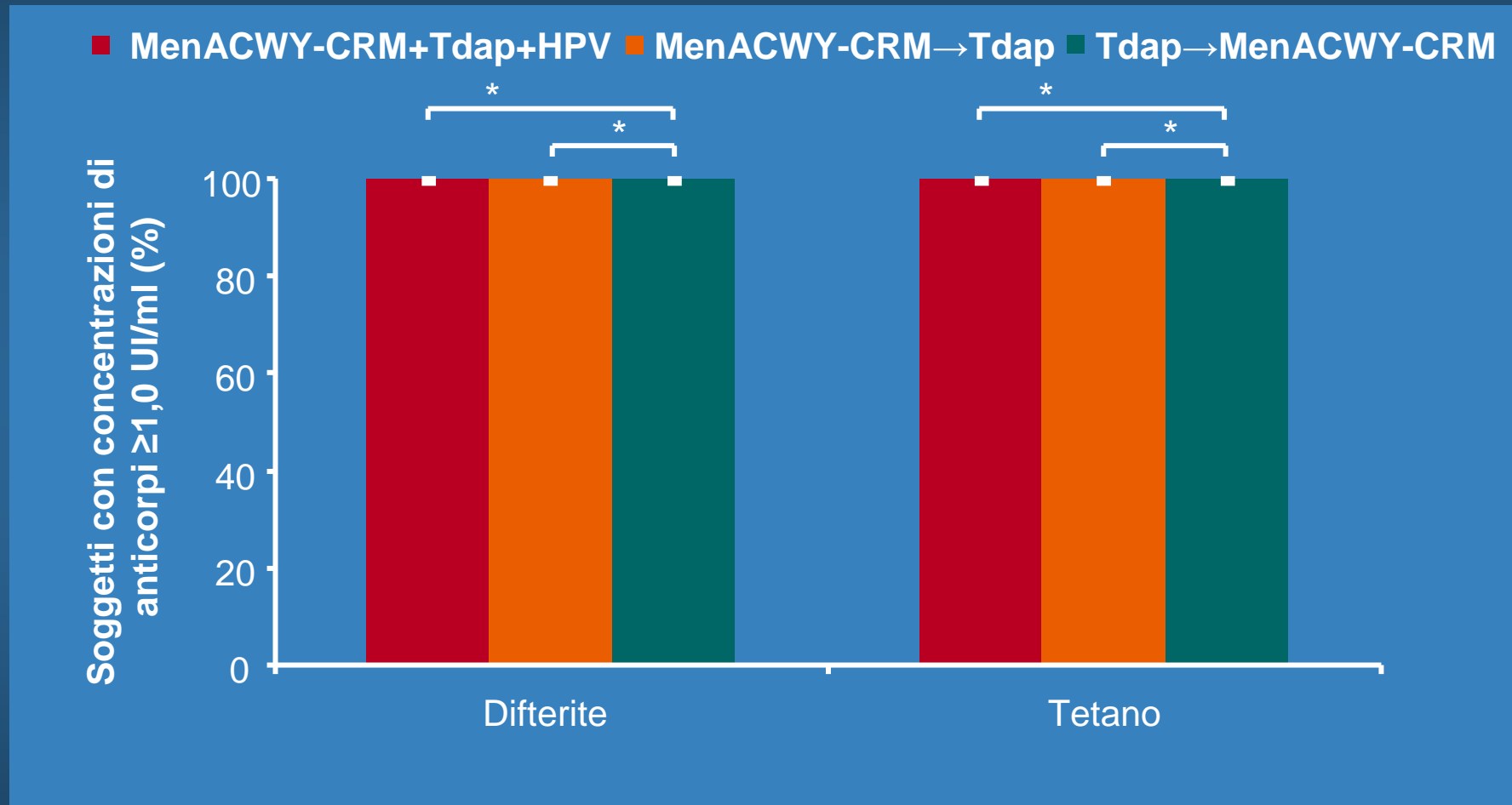
\*Criterio di non-inferiorità soddisfatto (limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code > -10%)

Studio V59P18 Costa Rica

Studio di immunogenicità di fase III sugli adolescenti



# Immunogenicità dei vaccini somministrati in concomitanza

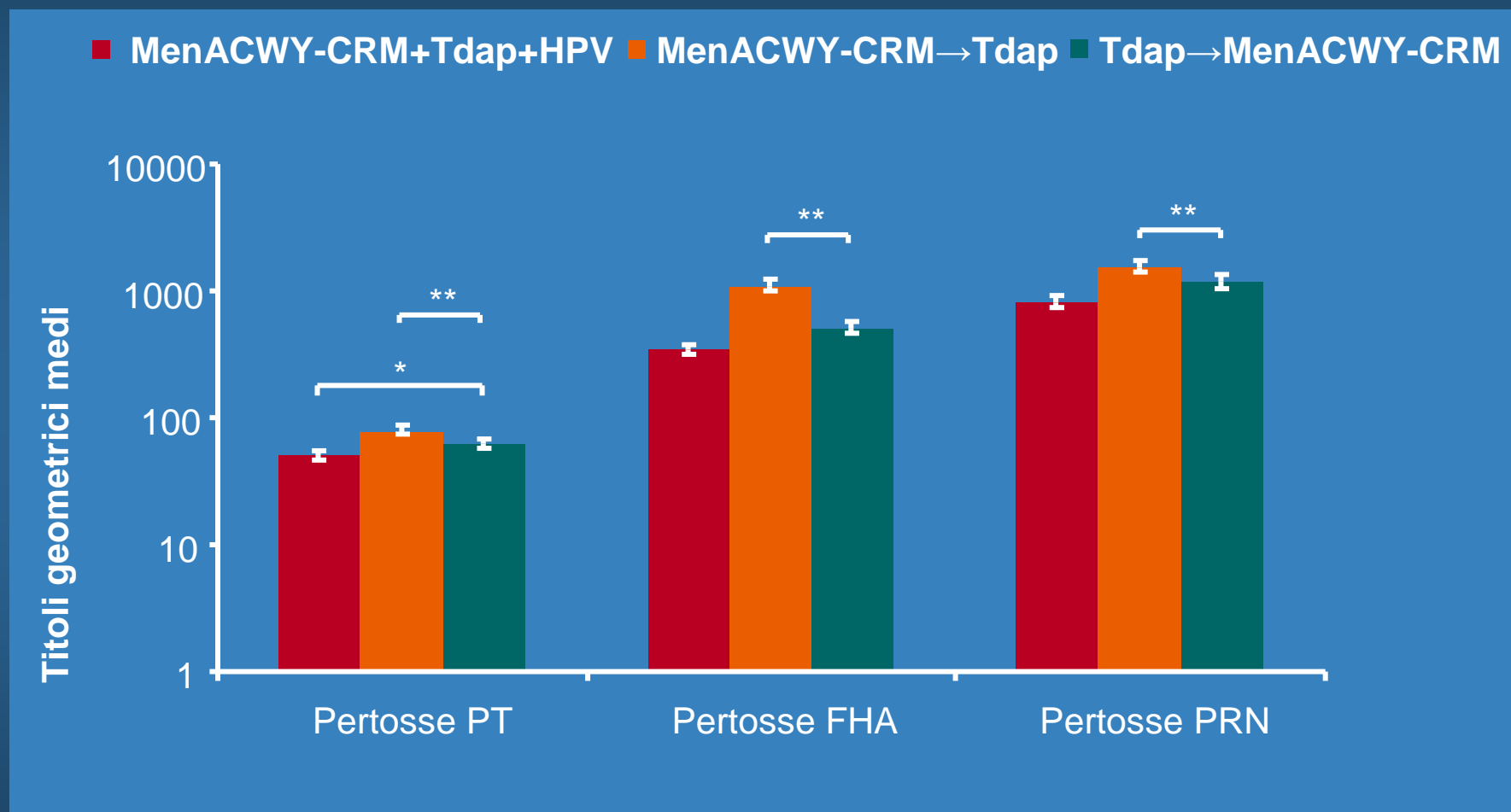


\*Criterio di non-inferiorità soddisfatto (limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code > -10%)

Studio di immunogenicità di fase III sugli adolescenti



# Immunogenicità dei vaccini somministrati in concomitanza



\*Criterio di non-inferiorità soddisfatto (limite inferiore [LL] dell'intervallo di confidenza [IC] al 95% a due code  $>0,67$ )

\*\*Criterio di superiorità soddisfatto (LL dell'IC al 95% a due code  $>1,0$ )

FHA, emoagglutinina filamentosa; PRN, pertactina; PT, tossoide pertossico

Studio V59P18 Costa Rica



# Riassunto dei più importanti studi clinici con MenACWY-CRM

Gruppo di età	Dosi	Fase	Vaccino di confronto	Risultati principali
11-18 aa	1	II	MenACWY-PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Risposte immunitarie significativamente superiori</li> <li>Risposta immunitaria persistente</li> </ul>
		III	Menactra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità non inferiore con risposte immunitarie significativamente superiori per alcuni sierogruppi</li> </ul>
		III	Vaccini concomitanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> <li>Immunogenico quando somministrato con HPV e Tdap</li> </ul>
2-10 a	1	II	<b>MenACWY-PS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Ha soddisfatto il criterio di superiorità statistica</li> </ul>
		III	Menactra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dati imminenti</li> </ul>
0-2 a	4 (neonati) 2 (bambini ai	II	MenC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità sovrapponibile a MenC-CRM</li> </ul>

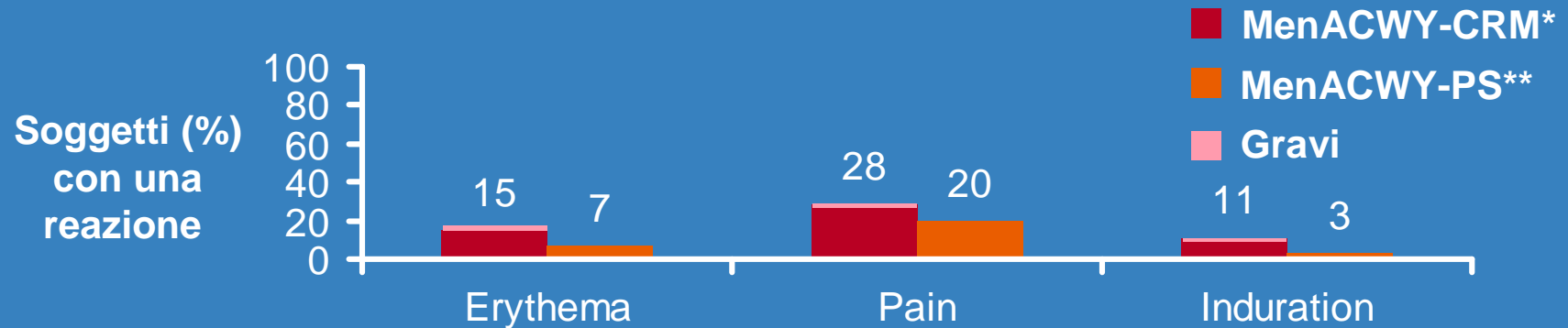




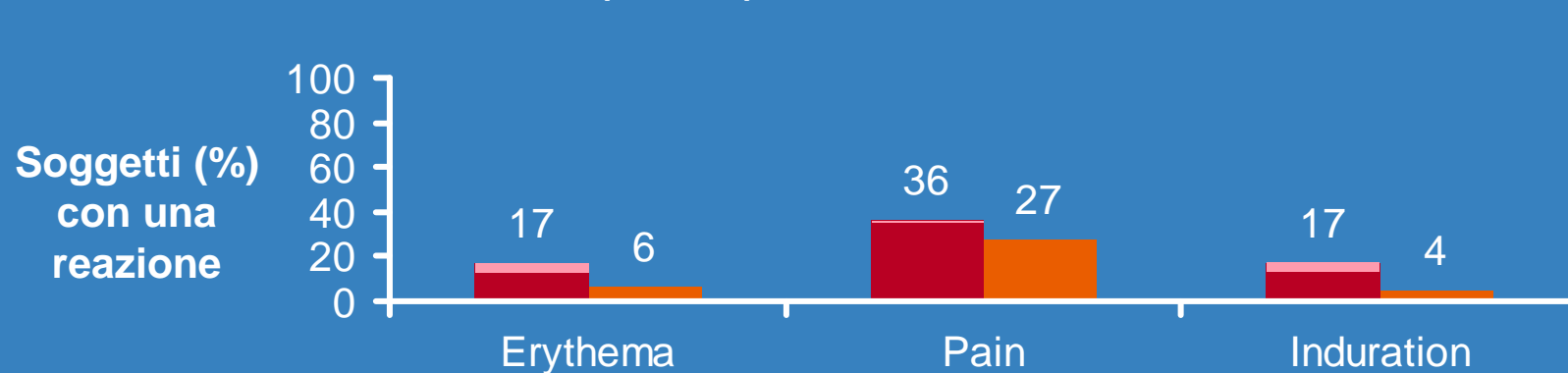
Sicurezza nei bambini dai 2 ai 10 anni

# Reazioni locali dopo la vaccinazione

MenACWY-CRM (1 dose) somministrato all'età di 2-5 anni



MenACWY-CRM (1 dose) somministrato all'età di 6-10 anni



\*2-5 anni, n=151; 6-10 anni, n=157

\*\*2-5 anni, n=153; 6-10 anni, n=157

Dati su file; Novartis Vaccines

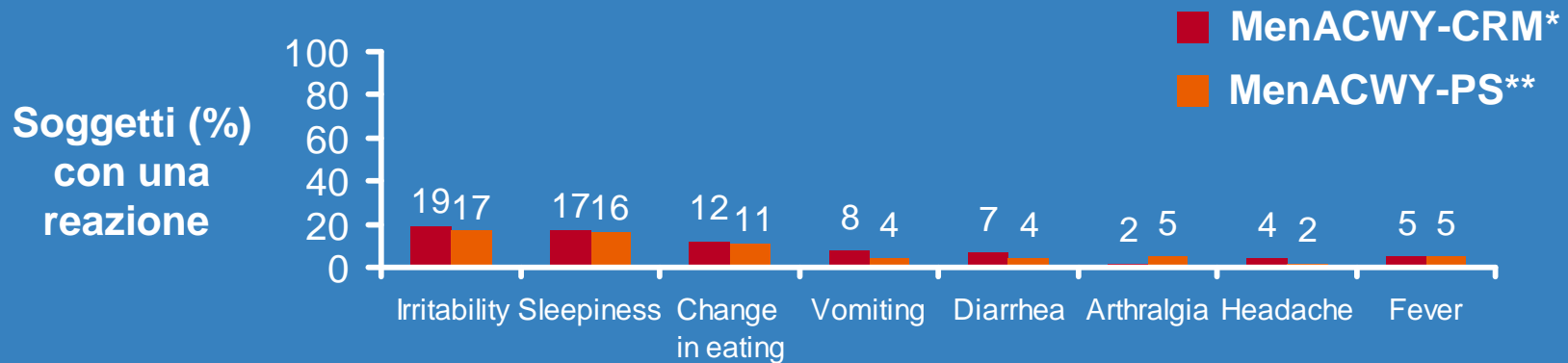
Studio V59P8 US



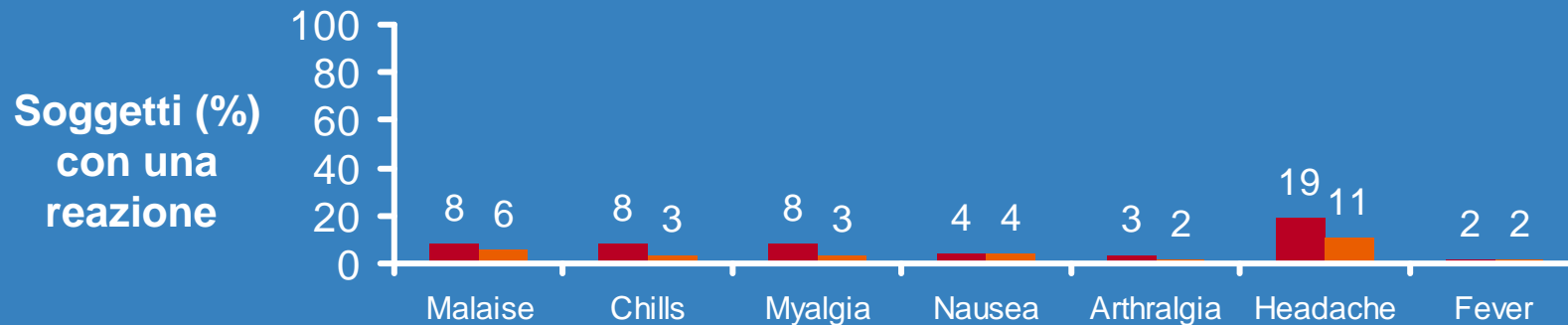
Sicurezza nei bambini dai 2 ai 10 anni

# Reazioni sistemiche dopo la vaccinazione

MenACWY-CRM (1 dose) somministrato all'età di 2-5 anni



MenACWY-CRM (1 dose) somministrato all'età di 6-10 anni



\*2-5 anni, n=151; 6-10 anni, n=157

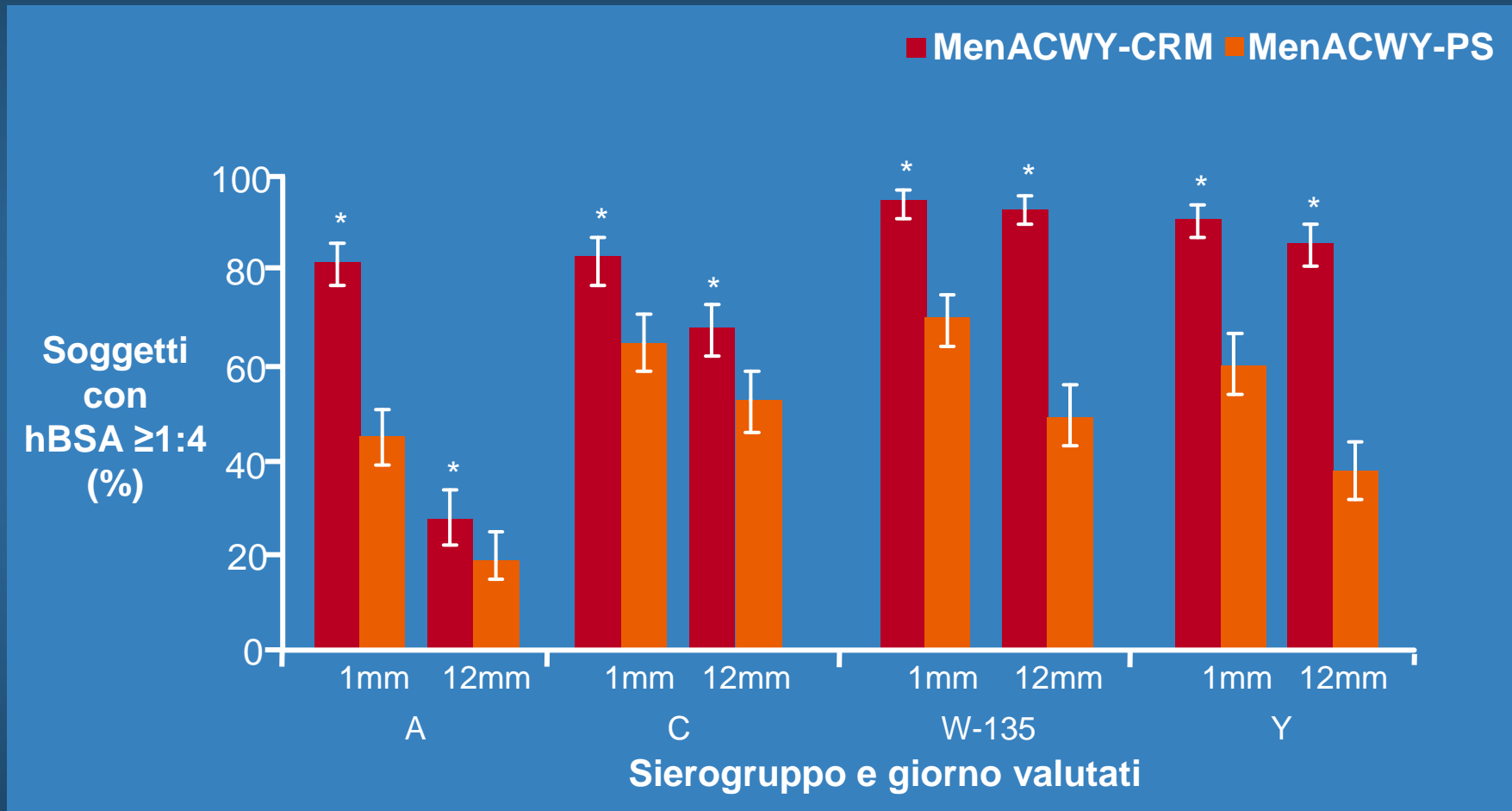
\*\*2-5 anni, n=153; 6-10 anni, n=157

Dati su file; Novartis Vaccines

Studio V59P8 US



Studio di immunogenicità di fase II sui bambini dai 2 ai 10 anni  
Superiore immunogenicità rispetto al vaccino  
MenACWY-PS con la scheda a una dose



\*Criterio di superiorità statistica soddisfatto (LL dell'IC al 95% per la differenza tra i vaccini [MenACWY-CRM meno MenACWY-PS] >0%).

Black *et al.* Poster presentato all'IDSA, 4-7 ottobre 2007; San Diego, California

Studio V59P8 US

# Riassunto dei più importanti studi clinici con MenACWY-CRM

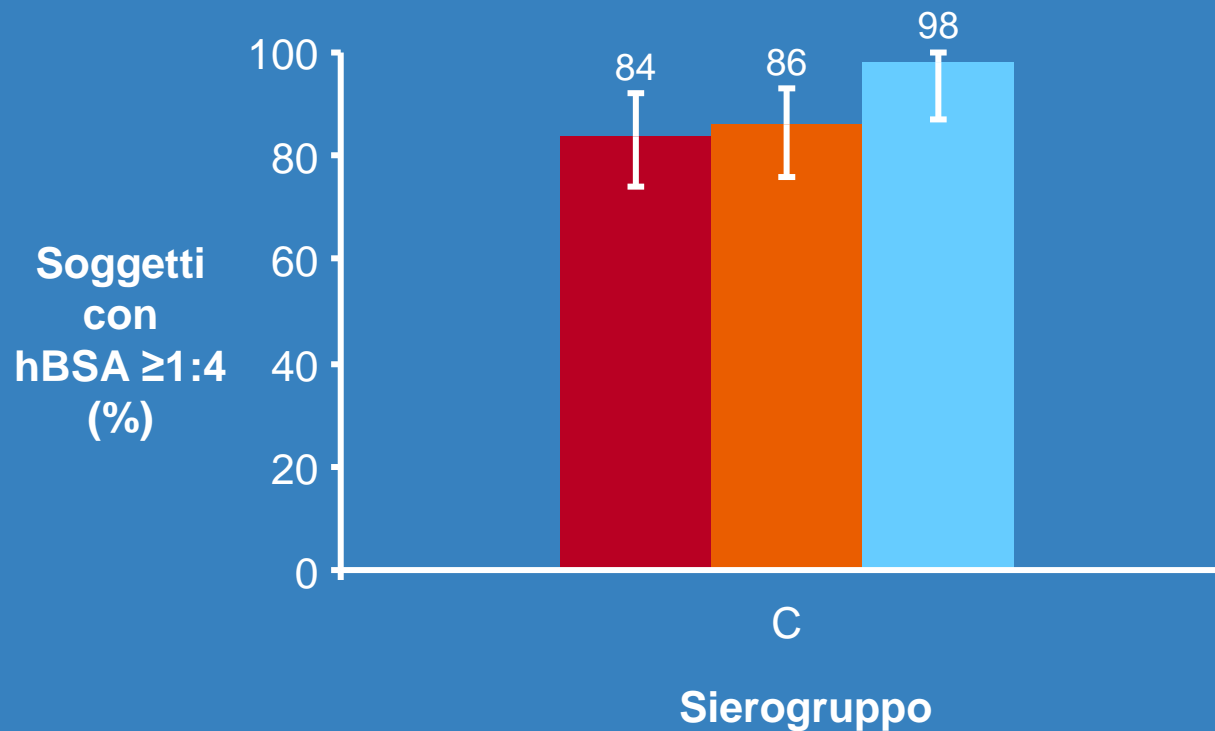
Gruppo di età	Dosi	Fase	Vaccino di confronto	Risultati principali
11-18 aa	1	II	MenACWY-PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Risposte immunitarie significativamente superiori</li> <li>Risposta immunitaria persistente</li> </ul>
		III	Menactra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità non inferiore con risposte immunitarie significativamente superiori per alcuni sierogruppi</li> </ul>
		III	Vaccini concomitanti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> <li>Immunogenico quando somministrato insieme a HPV e Tdap</li> </ul>
2-10 aa	1	II	MenACWY-PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità significativamente superiore a MenACWY-PS</li> </ul>
		III	Menactra	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dati imminenti</li> </ul>
0-2 aa	4 (neonati) 1-2 (bambini ai primi passi)	II	<b>MenC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ben tollerato</li> <li>Immunogenicità sovrapponibile a MenC-CRM</li> </ul>
		III	Nessun vaccino di confronto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dati imminenti</li> </ul>



# Risposta alla vaccinazione primaria con e senza adiuvante all'età di 2 e 4 mesi, rispetto a un vaccino MenC coniugato

## Vaccinazione primaria

■ MenACWY-CRM (2,4+)‡ ■ MenACWY-CRM (2,4-)§ ■ MenC-CRM (2,4)¶



‡n=77; §n=79; ¶n=40

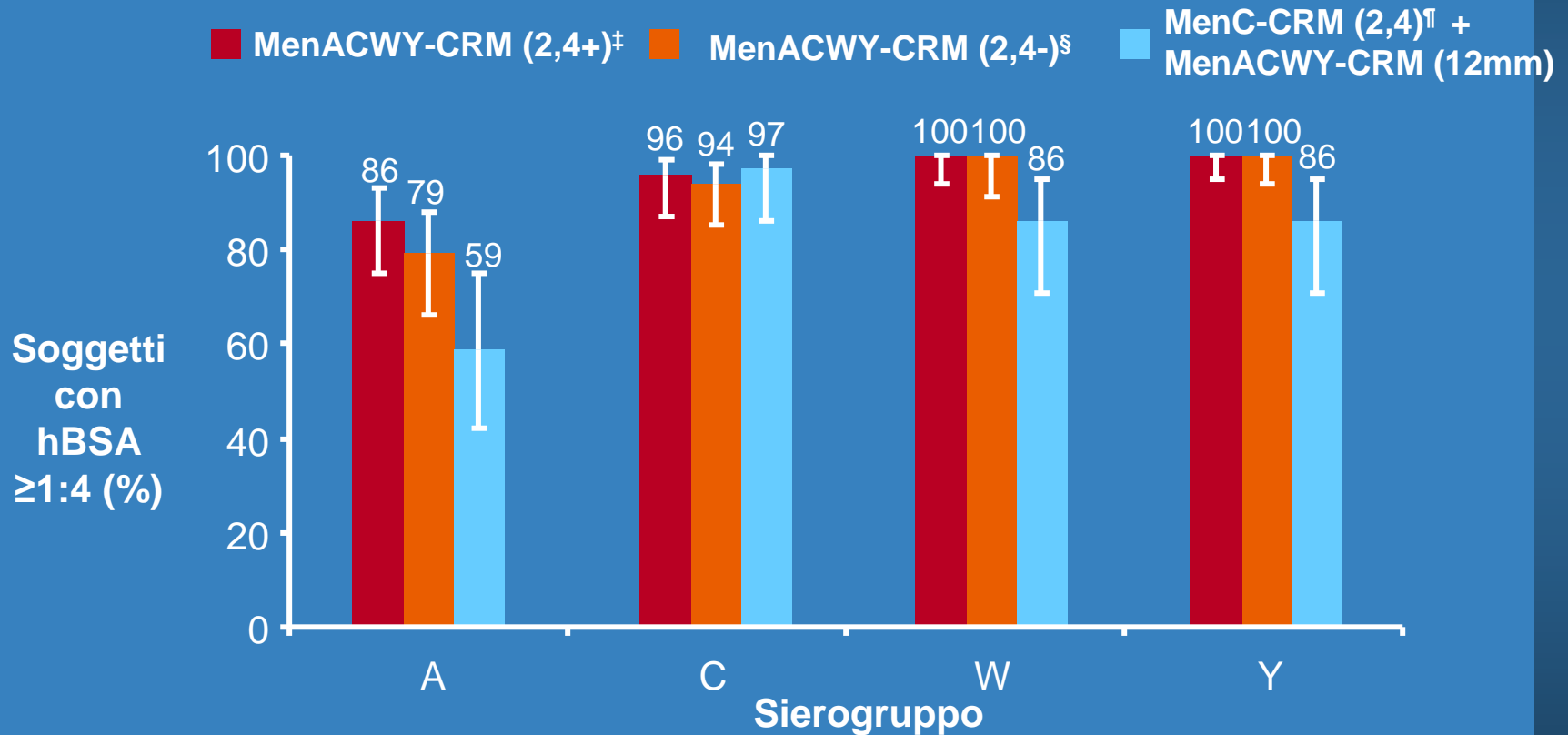
La formulazione finale utilizzata negli studi di fase III non contiene adiuvante



Immunogenicità nei neonati

# Effetto dell'iniezione di richiamo di MenACWY all'età di 12 mesi

Dose di richiamo di MenACWY-CRM somministrata all'età di 12 mesi, prima dose di vaccino contro i sierogruppi A, W-135 e Y



<sup>‡</sup>A: n=64; C: n=67; W-135: n=57; Y: n=66; <sup>§</sup>A: n=61; C: n=63; W-135: n=41; Y: n=63; <sup>¶</sup>A: n=37; C: n=37; W-135: n=37; Y: n=37

La formulazione finale utilizzata negli studi di fase III non contiene adiuvante

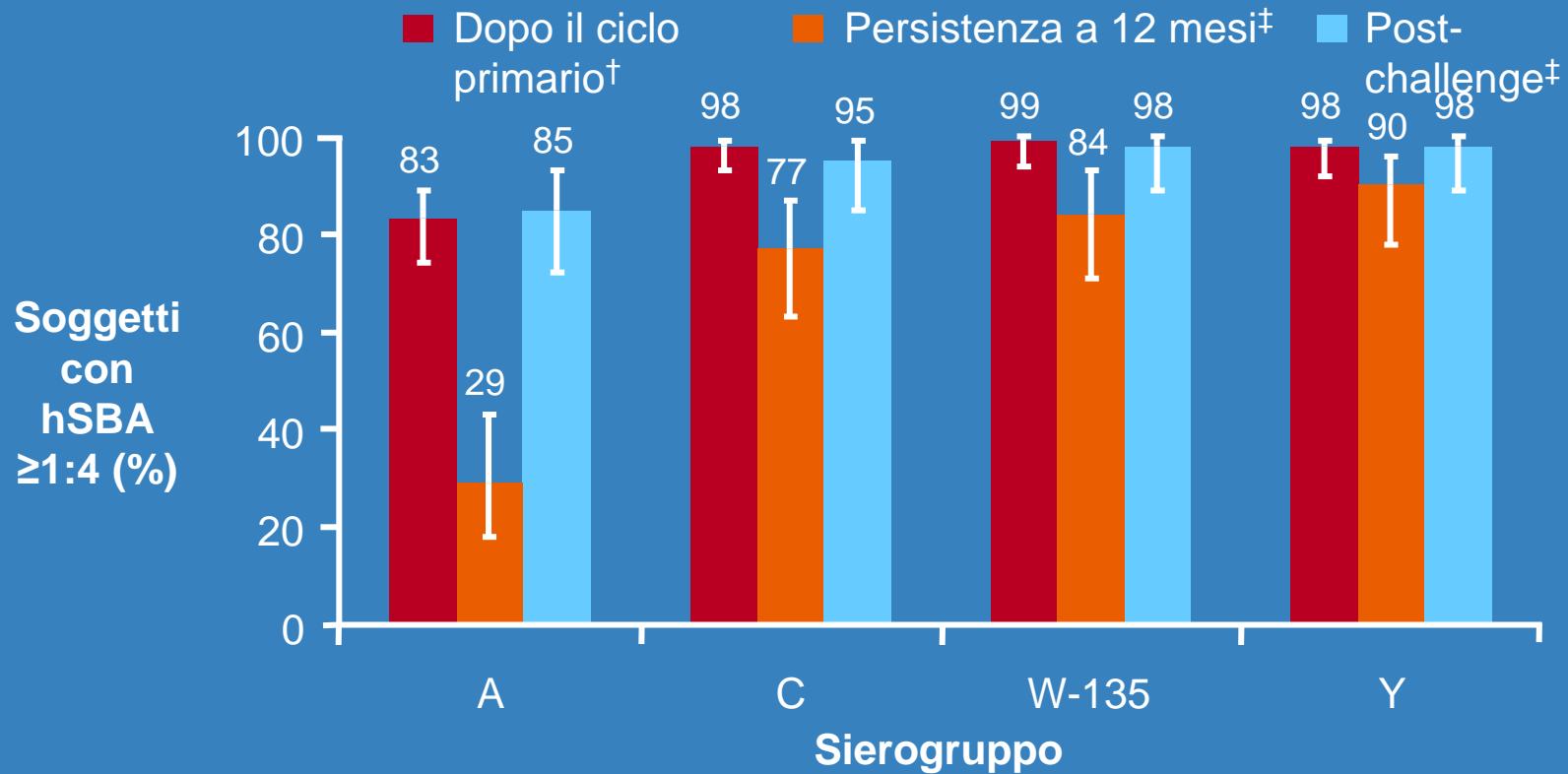




Immunogenicità nei neonati

# Potente risposta immunogenica post-challenge dopo priming con tre dosi

MenACWY-CRM somministrato a 2, 4 e 6 mesi, e challenge con polisaccaridico  
Somministrato all'età di 12 mesi



†n=98; ‡n=49

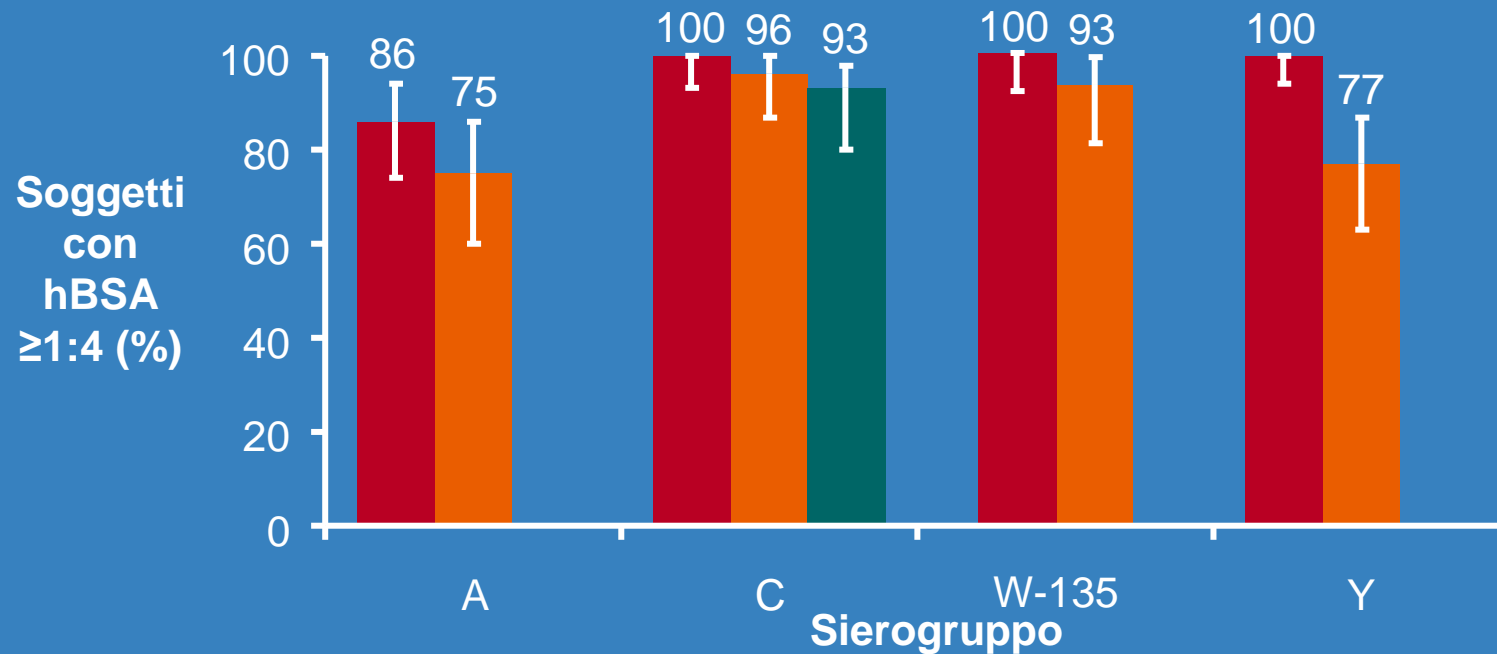
La formulazione finale utilizzata negli studi di fase III non contiene adiuvante



# Risposta immunitaria dopo 1 o 2 dosi nei bambini

MenACWY-CRM somministrato a 6 e 12 mesi o solo a 12 mesi

■ MenACWY-CRM a 6 e 12 mm<sup>†</sup> ■ MenACWY-CRM a 12 mm<sup>‡</sup> ■ MenC-CRM a 12 mm<sup>§</sup>



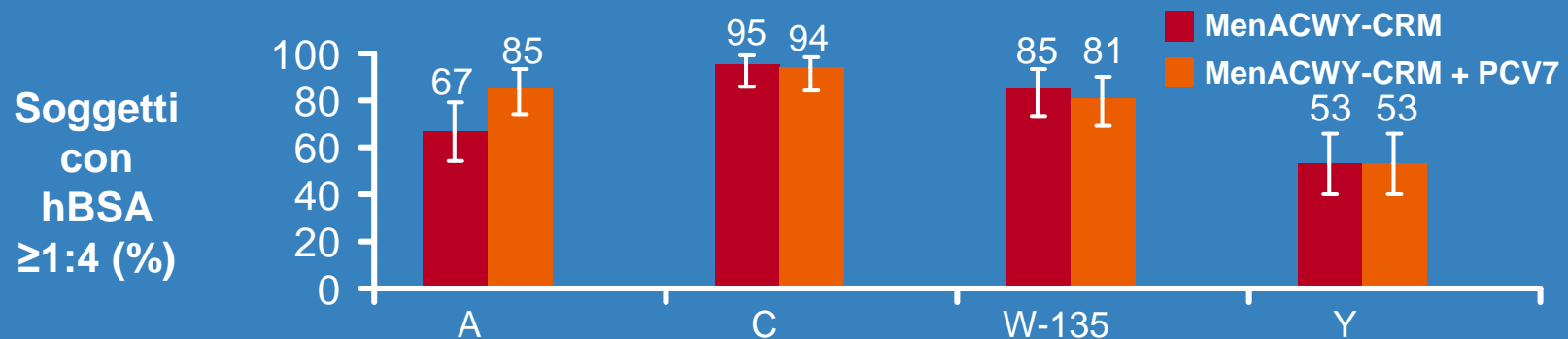
†A: n=51; C: n=54; W-135: n=45; Y: n=55; ‡A: n=51; C: n=52; W-135: n=43; Y: n=52; §n=40

Immunogenicità nei bambini ai primi passi di 12-23 mesi

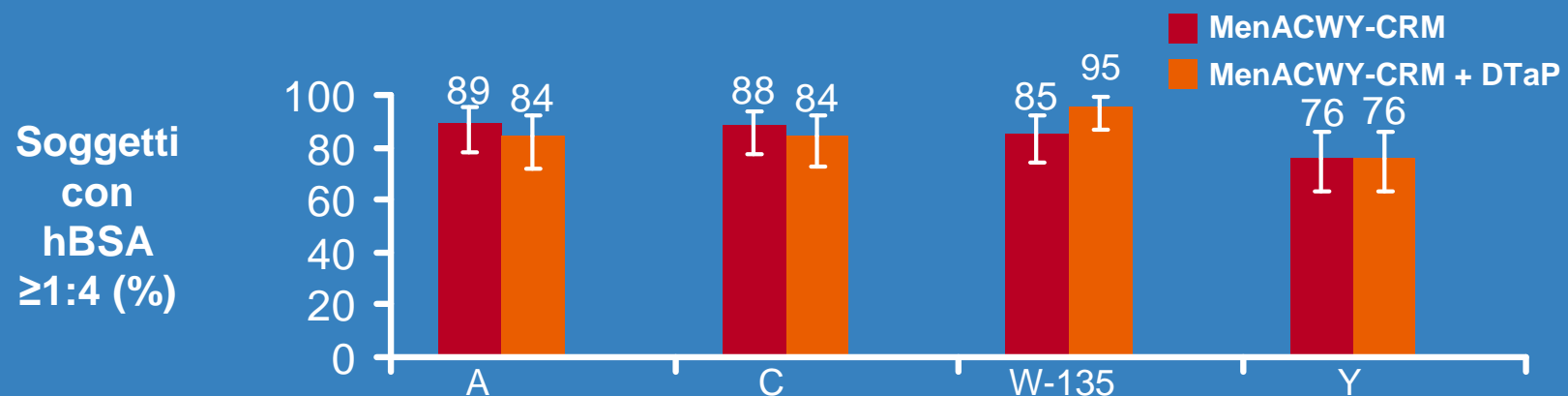


# Risposte immunitarie sovrapponibili con vaccini concomitanti

## MenACWY-CRM somministrato all'età di 12-15 mesi ± PCV7<sup>†</sup> concomitante



## MenACWY-CRM somministrato all'età di 16-23 mesi ± DTaP<sup>‡</sup> concomitante



<sup>†</sup>MenACWY-CRM da solo-A: n=61; C: n=60; W-135: n=59; Y: n=60. MenACWY-CRM+PCV7-A: n=62; C: n=62; W-135: n=62; Y: n=62

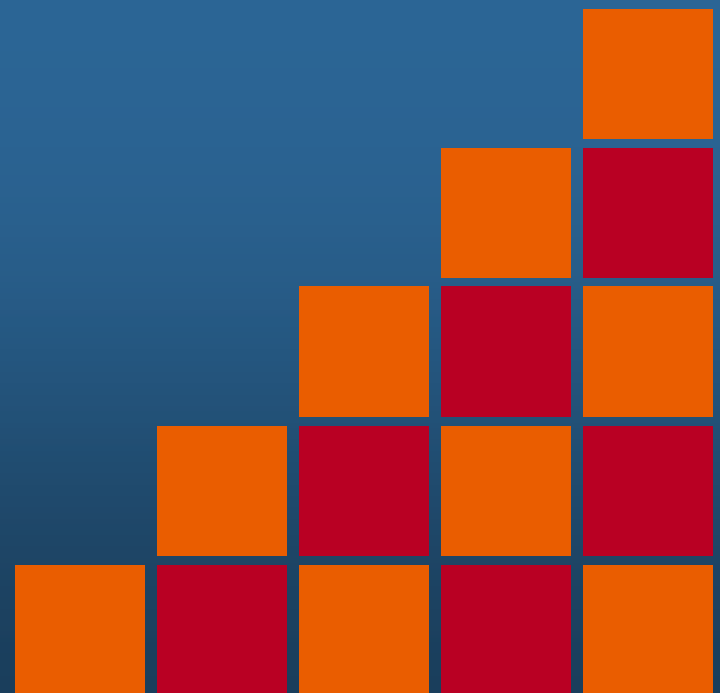
<sup>‡</sup>MenACWY-CRM da solo-A: n=63; C: n=64; W-135: n=65; Y: n=62. MenACWY-CRM+DTaP-A: n=62; C: n=63; W-135: n=62; Y: n=62



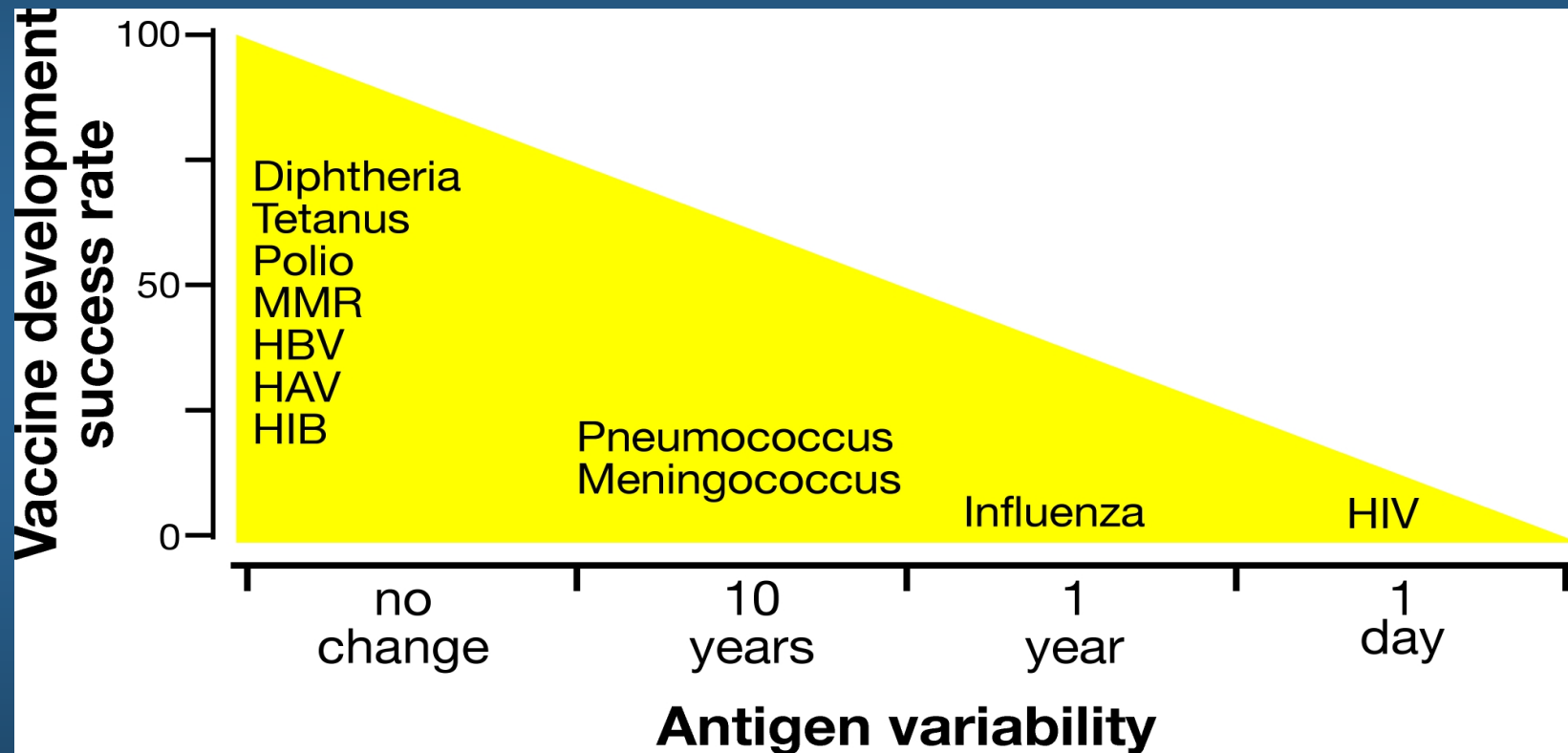
## Riassunto dei dati clinici su MenACWY-CRM

- Ben tollerato e in grado di indurre una risposta immunogenica in tutti i gruppi di età
- Primo vaccino meningococcico potenzialmente in grado di proteggere i neonati contro i sierogruppi ACWY
- Risposta immunitaria persistente a 1 anno nei bambini e negli adolescenti
- Immunogenicità superiore rispetto ai vaccini polisaccaridici nei soggetti dai 2 ai 17 anni
- Immunogenicità favorevole rispetto a Menactra negli adolescenti
- Flessibilità che facilita l'inserimento nelle attuali schedule routinarie di vaccinazione

# Vaccino sperimentale vs MenB: L'approccio della "Reverse Vaccinology"

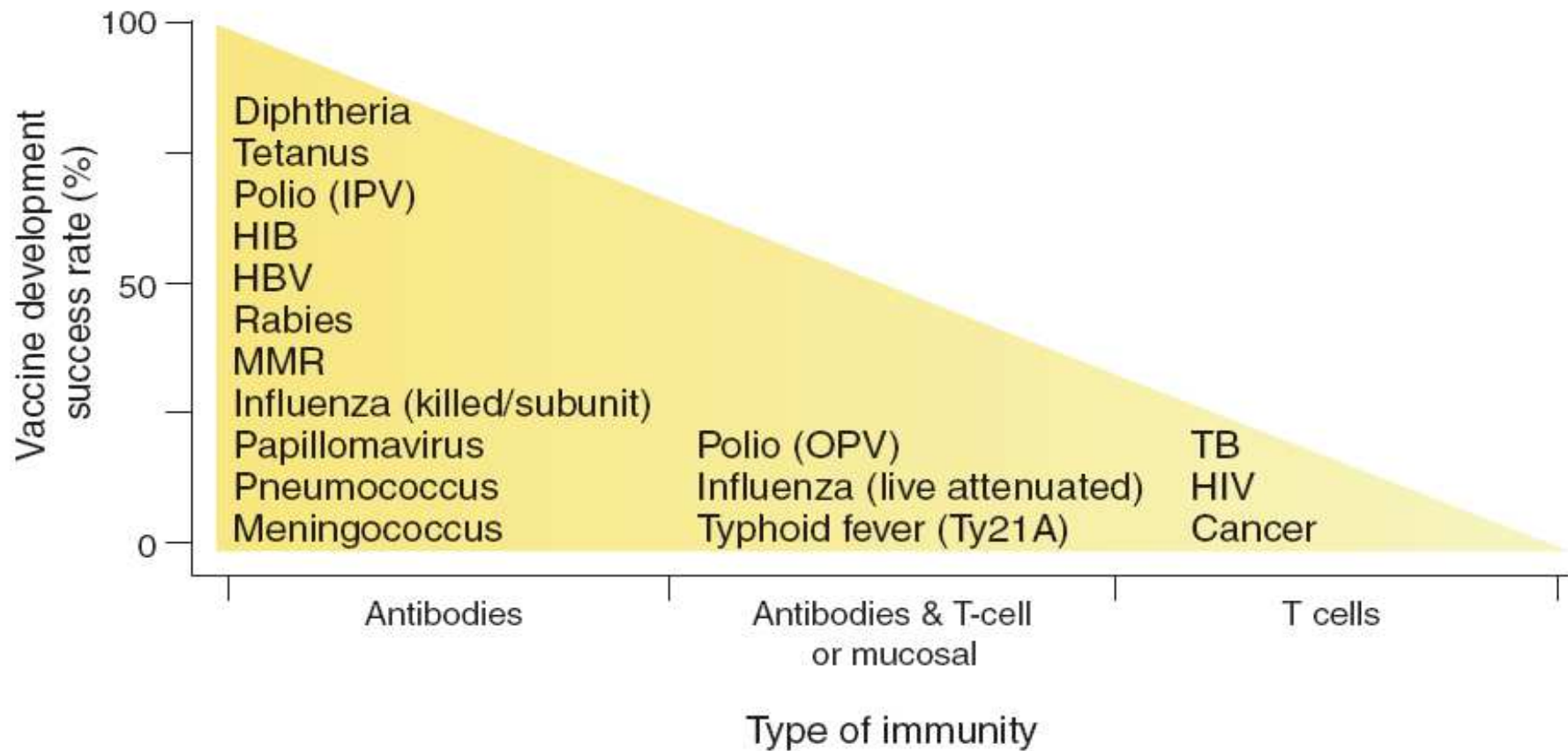


Successful vaccines have been developed against pathogens with stable surface antigens



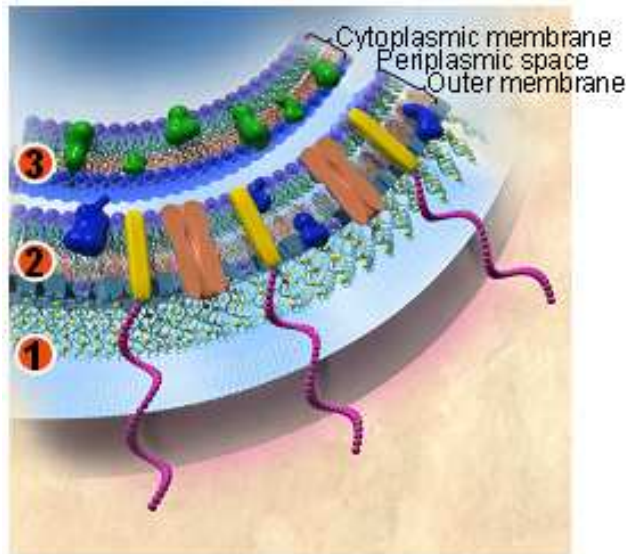


# Vaccine development success decreases with decreasing ability of Abs to confer protection



# Sviluppo di un vaccino universale contro Men B: difficoltà associata alla struttura della superficie cellulare

*La capsula PS non può essere usata come target*



	Current Typing Schemes	Classification	Strain Groupings
1	Capsular polysaccharide (serogroup B)	Serogroup	1
2	Outer-membrane protein serotypes (PorB, PorA)	Serotype	1000s
3	Gene sequences – housekeeping genes (MLST*)	Genetic Characterization	1000s

\* MLST = multilocus sequence typing

## Diversi approcci sono falliti negli anni:

### 1 Approcci Capsulari

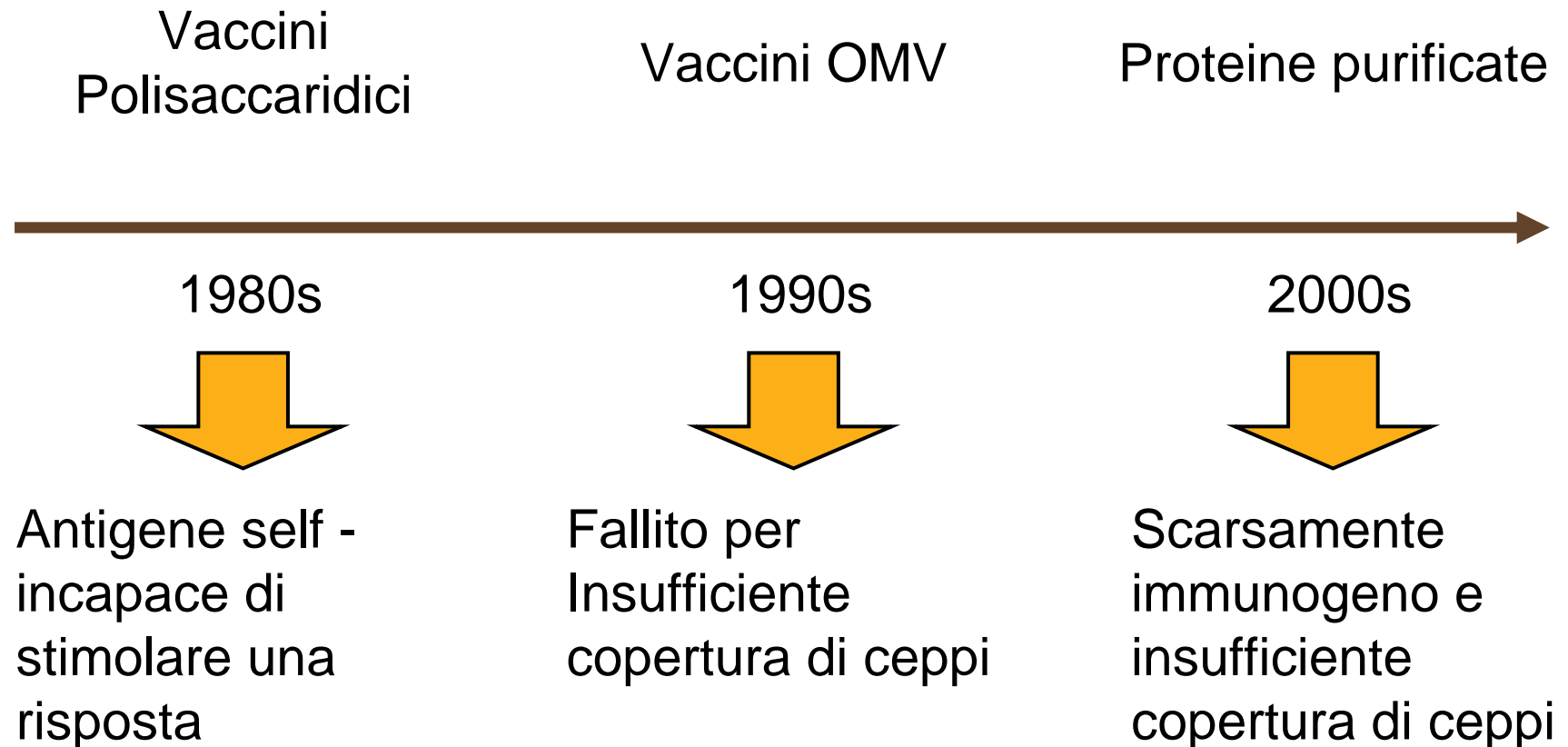
- Vaccini PS puri
  - Poco immunogenici
  - Rischio d'autoimmunità
- N-propionyl conjugates
  - Gli Abs indotti non hanno attività funzionale riconosciuta

### 2 Approcci Non-Capsulari

- Vaccini OMV
  - Variabilità antigenica
  - Protezione solo vs serotipi omologi

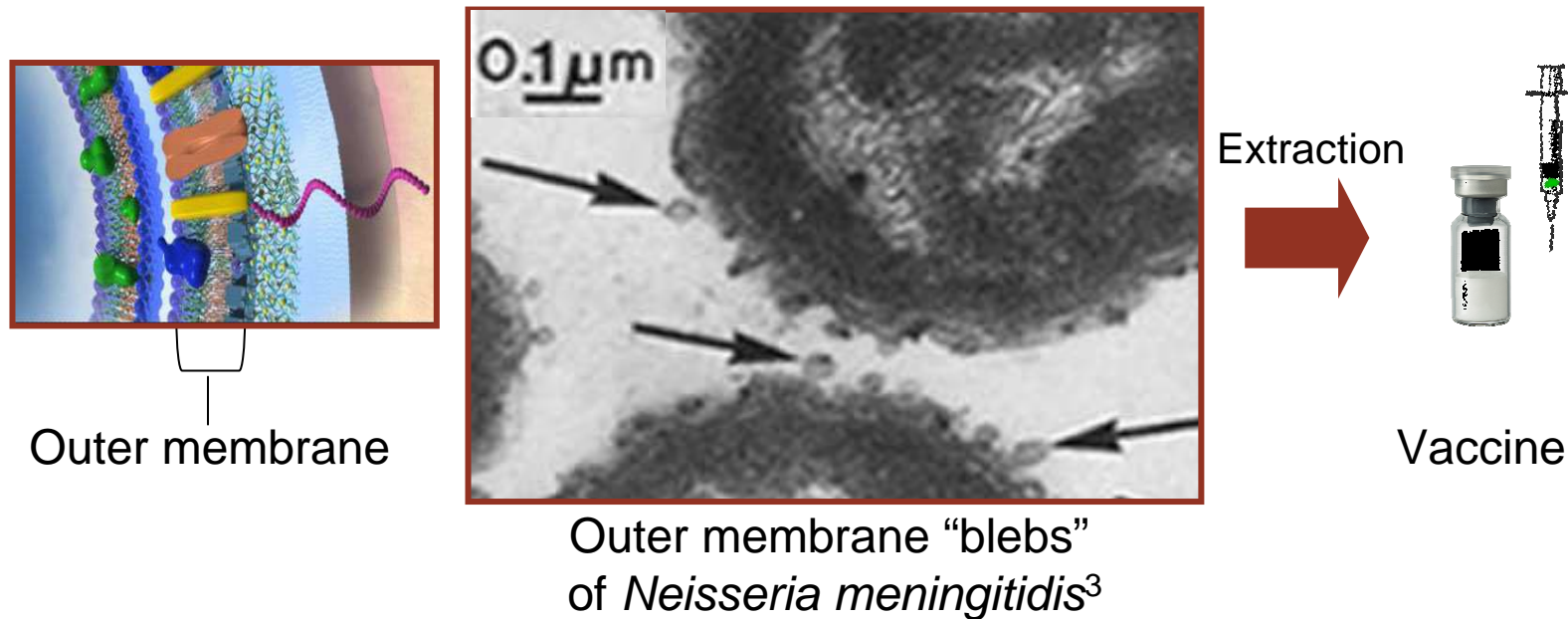
# Tentativi di sviluppare un vaccino contro MenB

---



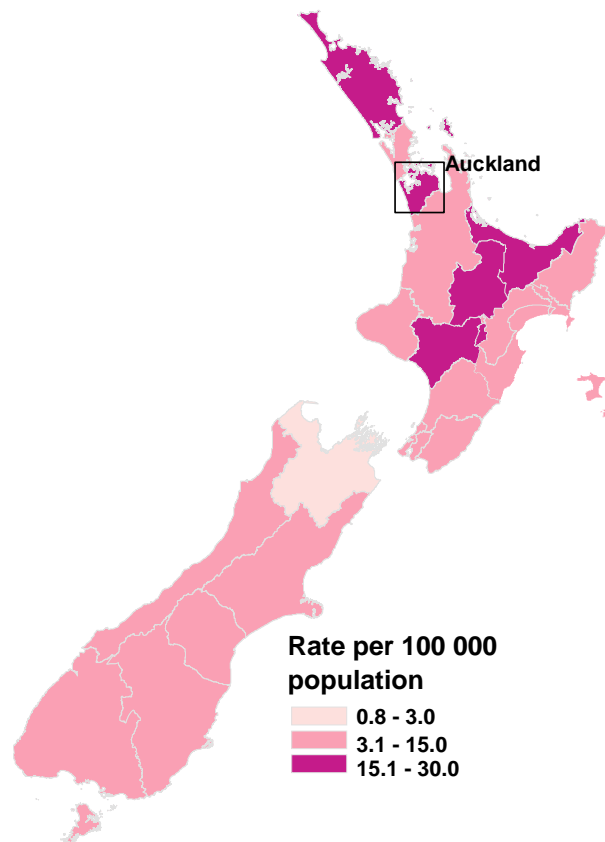
# Outer Membrane Vesicle (OMV) Vaccines

- OMVs are blebs of outer membrane that contain major outer-membrane proteins, porins, phospholipids, and lipopolysaccharide

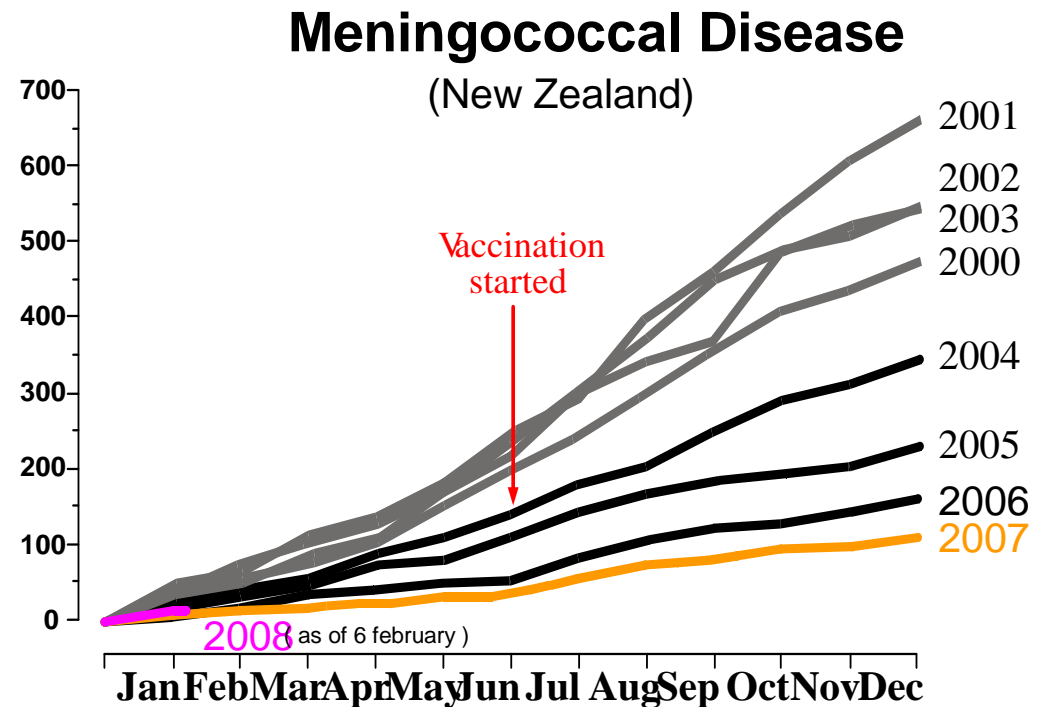


- Limitation: Antigenic variability
  - Produces protective antibodies against homologous strains only

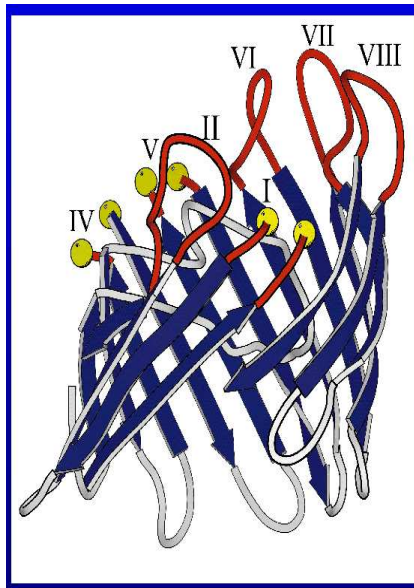
# MenB epidemic in New Zealand: an OMV-based vaccine is highly efficacious in the whole population, including infants



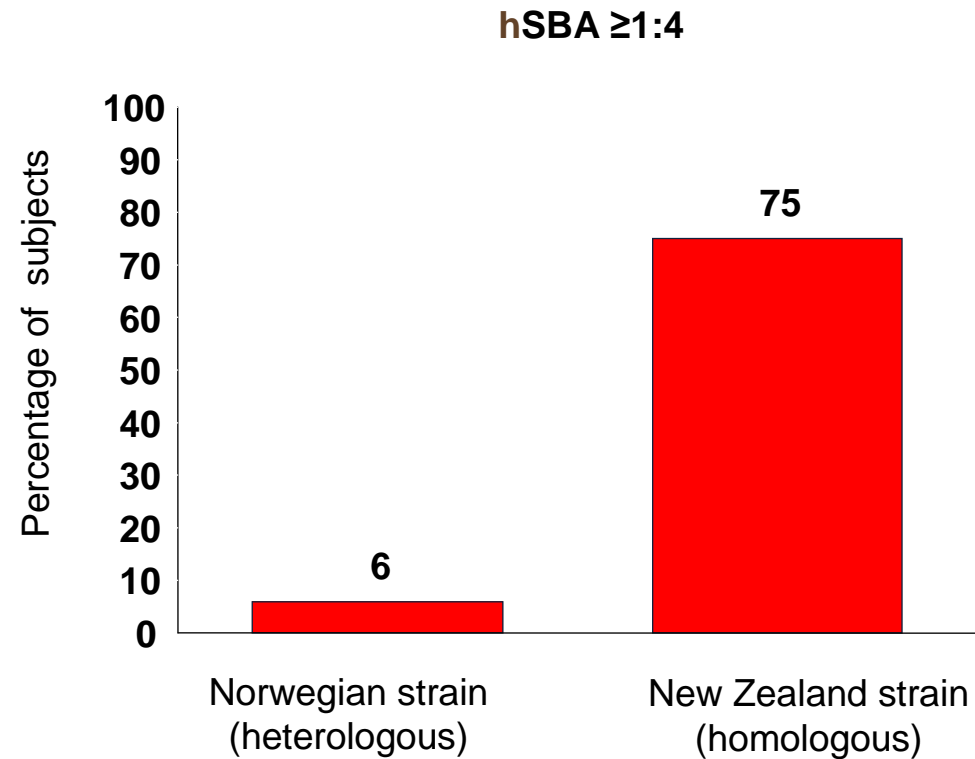
*A meningococcus B epidemic in New Zealand had unusually high incidence of disease (Figure shows 2001 data)*



# Lack of Effectiveness of Serogroup B Meningococcal OMV Vaccines Against Heterologous Strains



PorA is the major outer membrane protein of OMV



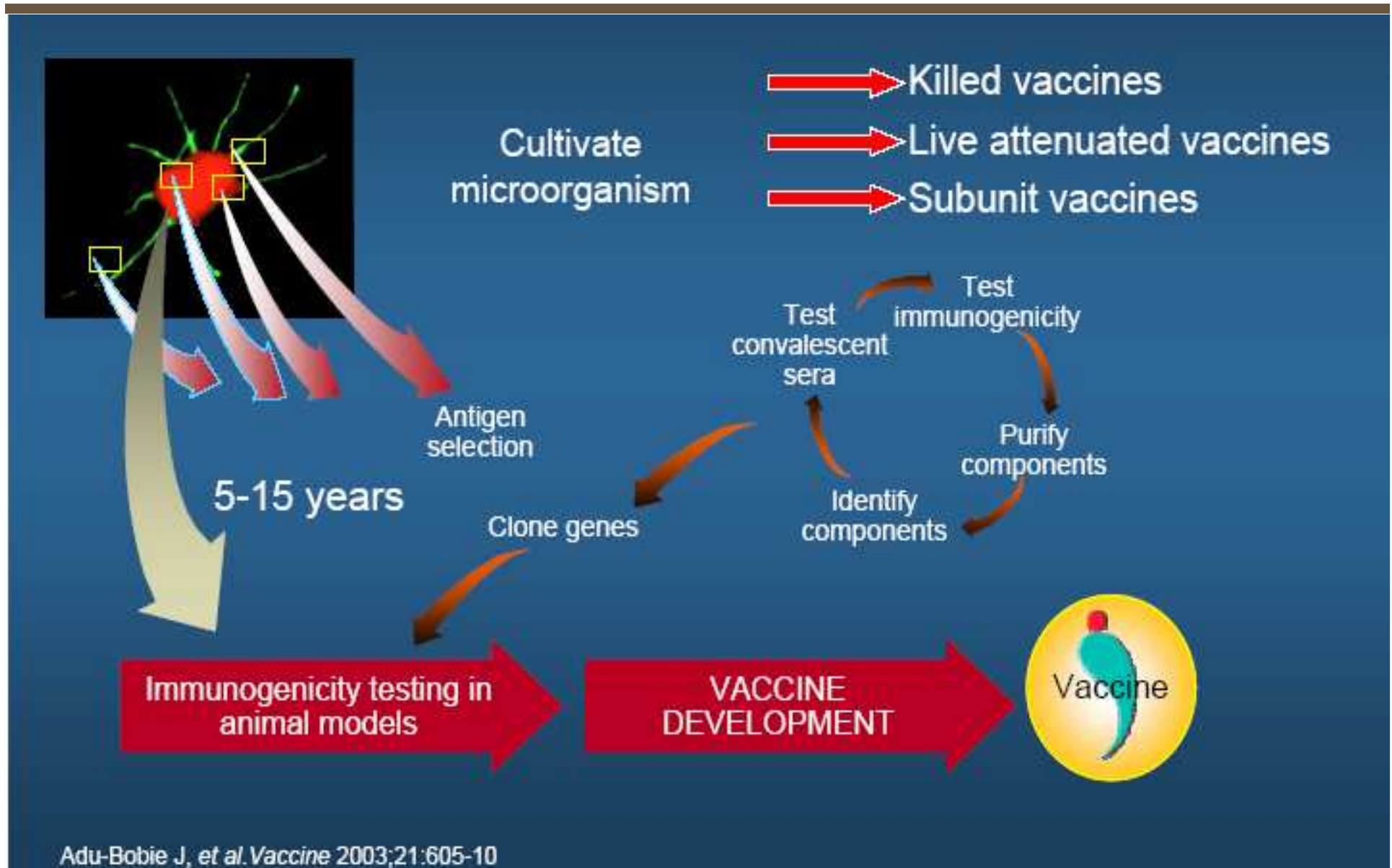
## Polisaccaride B

---

- Chimicamente simile a strutture presenti nei tessuti fetali (NCAM, Neural Cell Adhesion Molecules)
- Poco immunogenico
- La coniugazione con tossoide tetanico non inducevano anticorpi funzionali



# Sviluppo convenzionale dei vaccini





# Come affrontare le malattie per le quali la vaccinologia convenzionale non ha trovato soluzione?

Utilizzando la tecnologia genomica e un approccio razionale::  
la *'Reverse Vaccinology'*

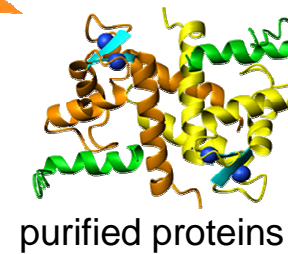
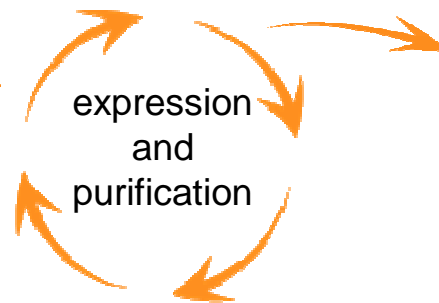
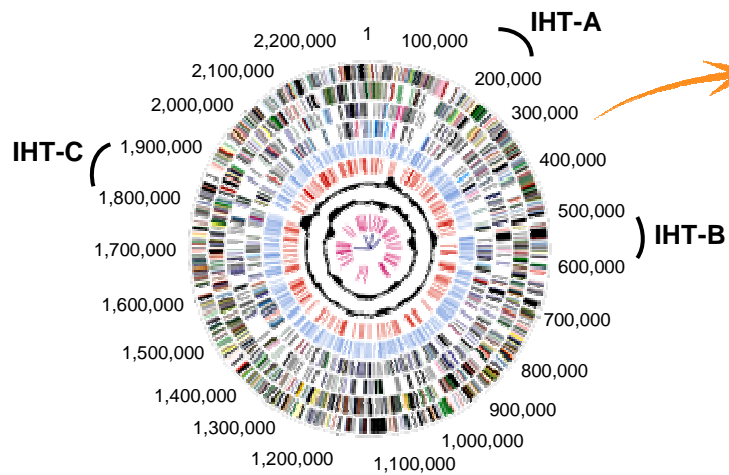
Primo esempio: Meningococco B



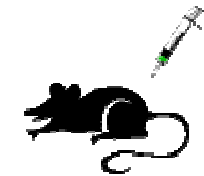
# Approccio della “Reverse Vaccinology” per l’identificazione delle proteine candidato vaccinale

Based on the genome sequence of MC58, **600** ORFs that potentially encoded novel surface exposed or exported proteins were identified

**~350** proteins successfully expressed in *E.coli*, purified, and used to immunize mice

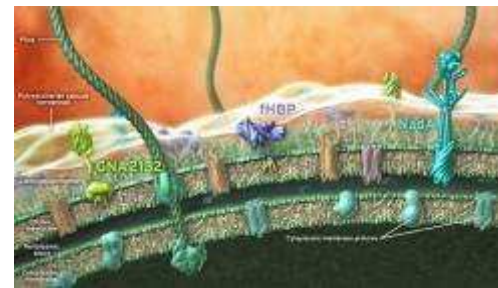


purified proteins



immunizations

**91** novel surface-exposed proteins identified



**28** novel protein antigens with bactericidal activity were identified

## **Criteri per la selezione degli antigeni proteici**

---

- **Espressione sulla superficie cellulare**
- **Alto livello di conservazione in diversi ceppi**
- **Indurre attività anticorpale battericida**

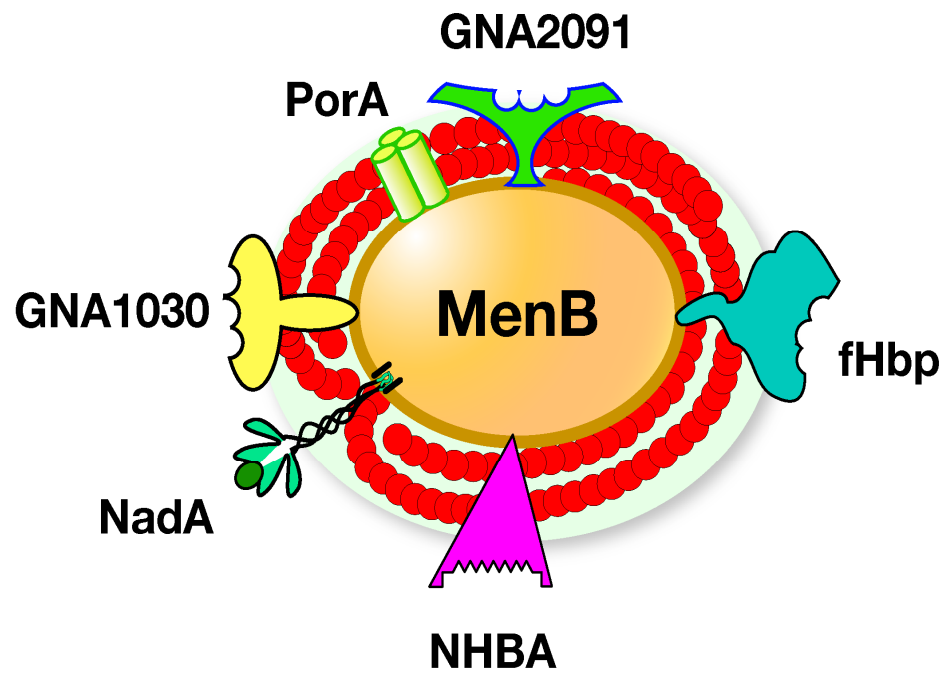
# Selezione degli antigeni più promettenti

The antigens selected by Reverse Vaccinology were prioritised based on their ability to induce broad protection as inferred by BCA (or SBA) or observed in passive protection in the infant rat model and in the mouse protection assay.

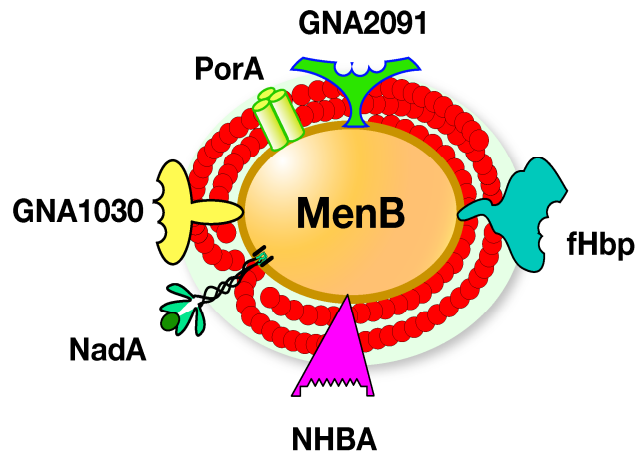
Protein	Priority		
	Highest	High	
➔ GNA2132	+		High BCA across most strains
➔ GNA1870	+		
➔ NadA	+		
---		+	High BCA in about 50% of strains
GNA33		+	
➔ GNA1030		+	Mimotope
---		+	
App		+	
NhhA		+	
NarE		+	
➔ GNA2091		+	No BCA, but protective in adult mouse model

# Scelti 5 nuovi antigeni per il vaccino

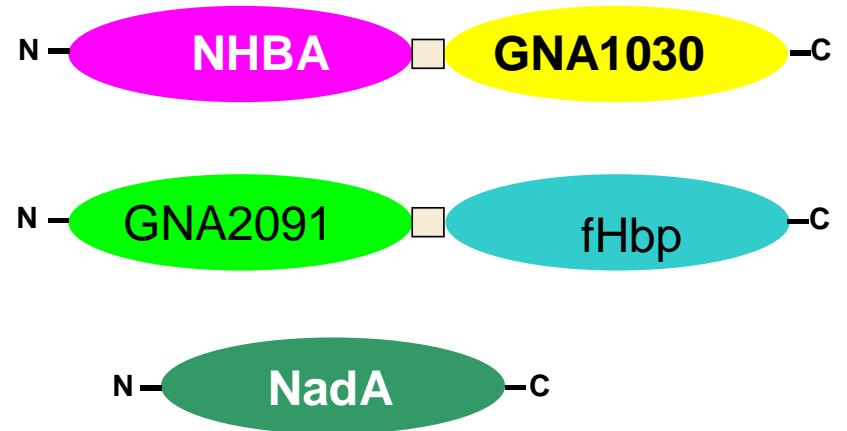
---



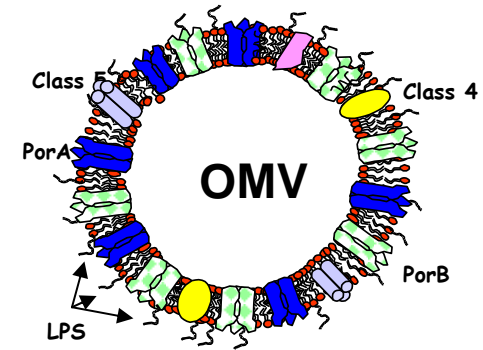
# Composizione del vaccino anti-meningococco B



Formulazione vaccinale:



+/-

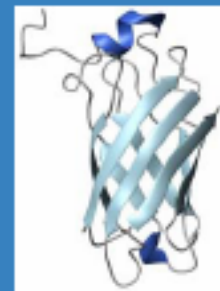




## Candidate vaccine composition

- Multivalent vaccine:
  - fHbp- The binding of the human complement regulatory protein factor H (fH) is responsible for the down-regulation of the alternative complement pathway activation required for bacterial killing<sup>3,4</sup>
  - NadA - promotes adhesion to and invasion into epithelial cells<sup>1,2</sup>
  - NHBA (GNA 2132) is present in all genetically diverse *N. meningitidis* strains (A, B, C, W135, X, Y) and Universally present among isolates tested
  - OMV provides coverage of hypervirulent NZ strain (P1.4 VR2) and adds immunomodulatory effect

### *Men B Vaccine Contains 4 Antigens\**



fHBP 1.1



NadA



PorA  
(presented as  
part of an OMV)



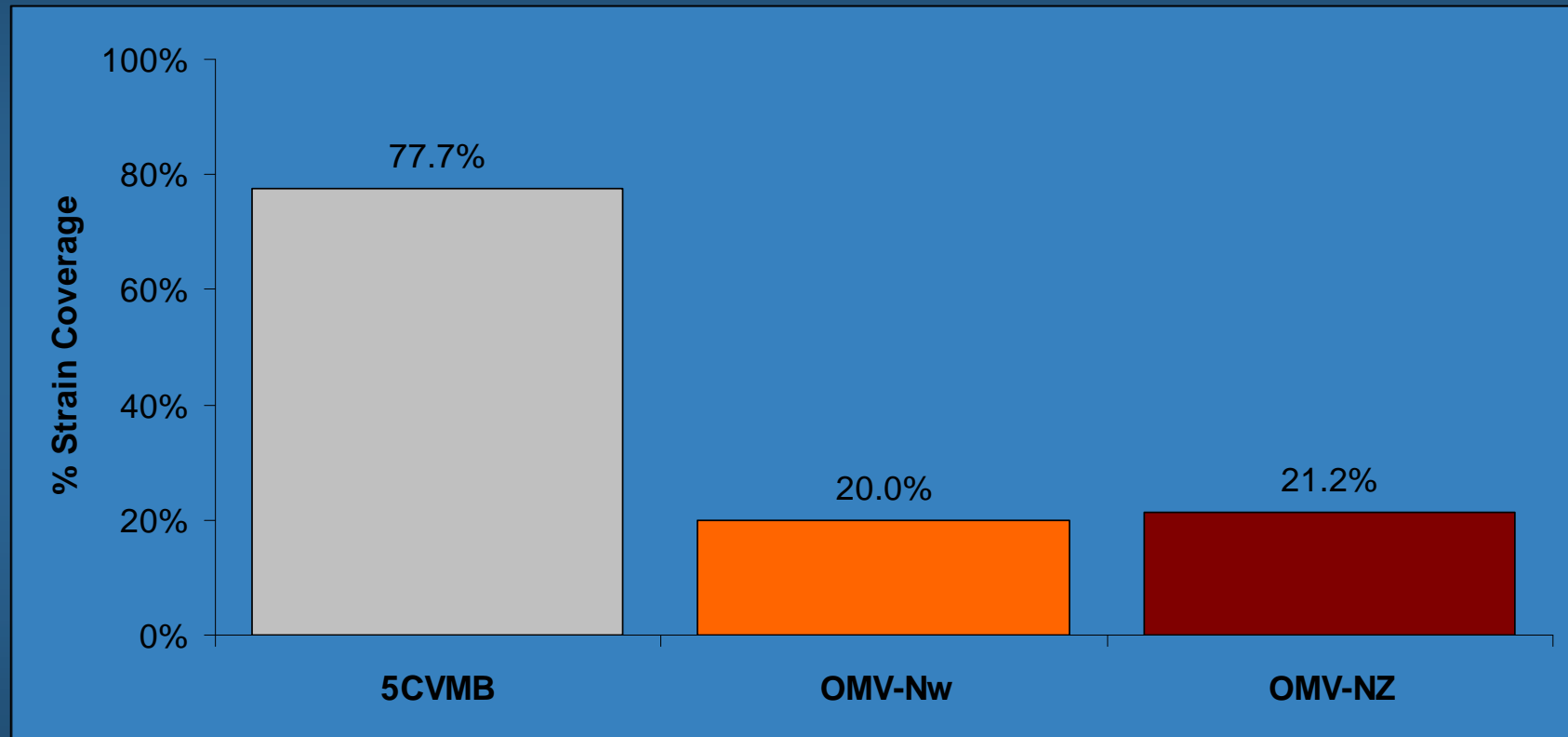
NHBA

\*Two of the 3 recombinant protein antigens were combined as fusion proteins: fHBP with GNA2091 and GNA2132 with GNA1030.

1. Comanducci M, et al. *J Exp Med.* 2002;195(11):1445-1454; 2. Capecchi B, et al. *Mol Microbiol.* 2005;55(3):687-698;  
3. Schneider MC, et al. *J Immunol.* 2006;176(12):7566-7575 4. Madico G, et al. *J Immunol.* 2006;177(1):501-510.



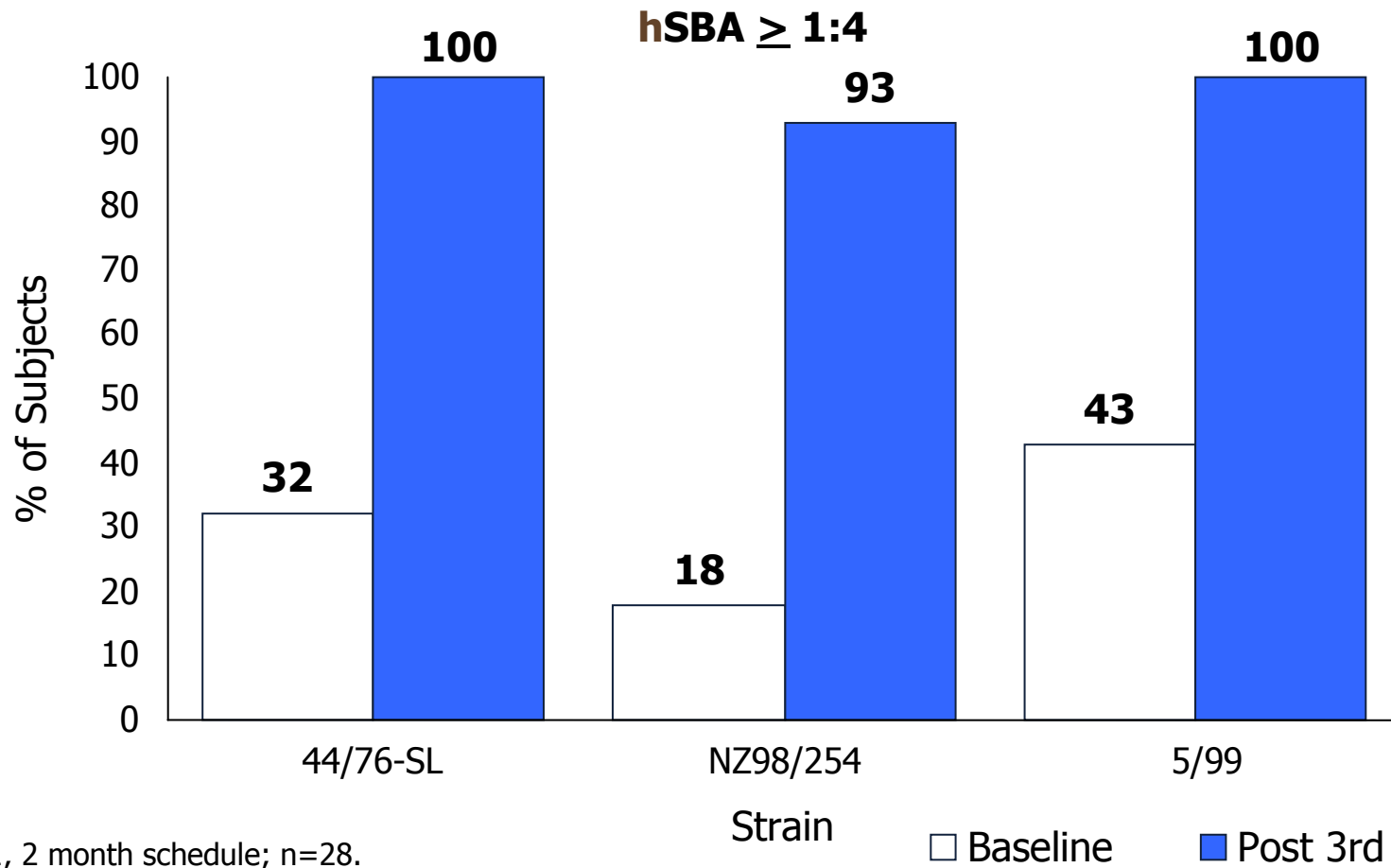
## Strain Coverage Using the 5CVMB Vaccine Compared With the OMV Vaccines Made From the Norwegian Strain H44/76 and the New Zealand Strain NZ98/254





# Immunogenicità del vaccino MenB in adulti

## Phase I Adults Study: Post 3<sup>rd</sup> dose\* for 3 reference strains



# Antigeni vaccinali: la scelta giusta?

---

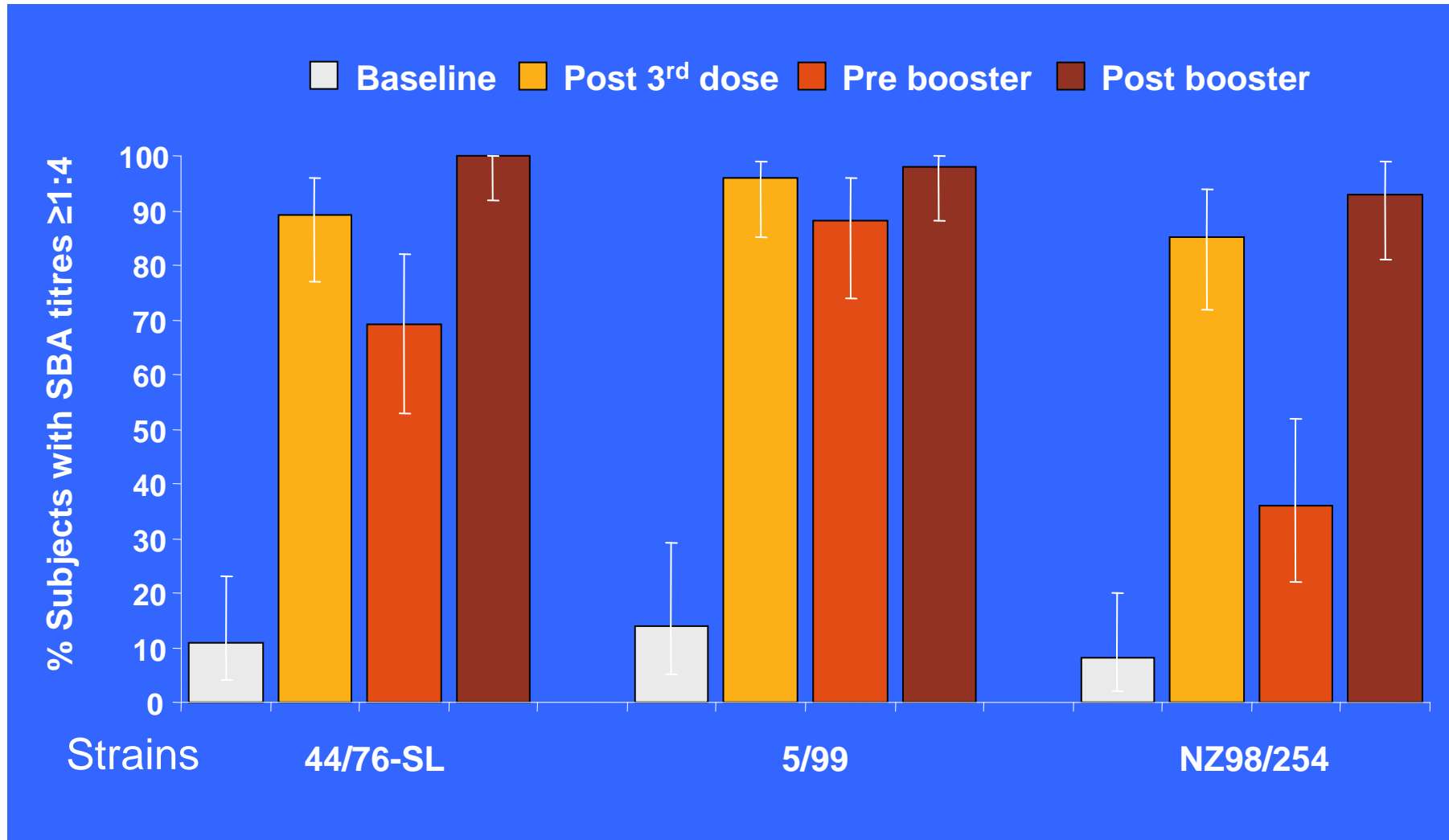
- **Risultati clinici**
- **Caratterizzazione funzionale degli antigeni**

## Vaccino contro il MenB:

---

- Studi di fase I e II in adolescenti e adulti
- Studi di fase II nei bambini
- Studi di fase III in fase inoltrata

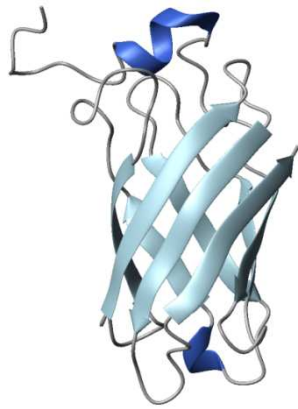
# The MenB Vaccine Elicited Bactericidal Antibodies in Infants (2,4,6 and 12-mos.; hSBA $\geq$ 1:4)



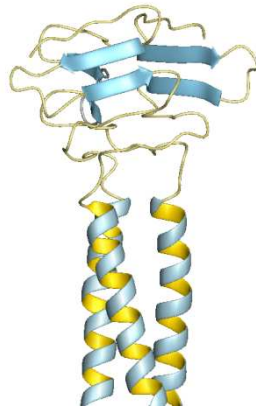
Source: Miller L et. Al, Poster presentation, ESPID 2008

# MenB : caratterizzazione funzionale degli antigeni

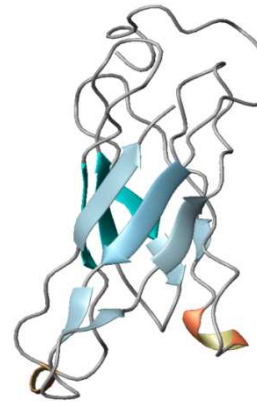
---



**fHBP**

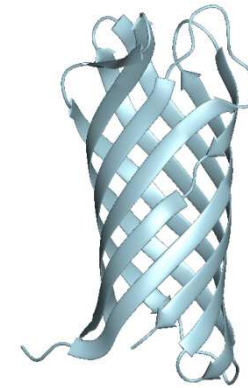


**NadA**



**GNA2132 (NHBA)**

+



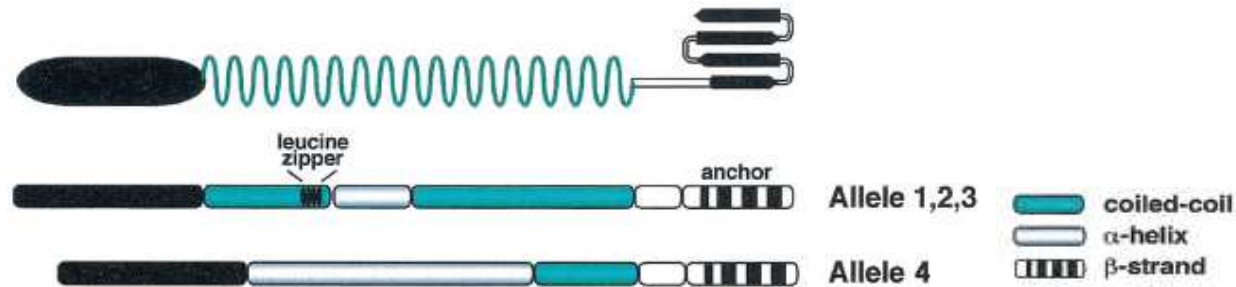
**NZ PorA 1.4**  
(presented as  
part of an OMV)

# NadA

## Expression and Distribution

---

- Three main alleles of NadA have been identified
- Bactericidal activity is not influenced by allele diversity

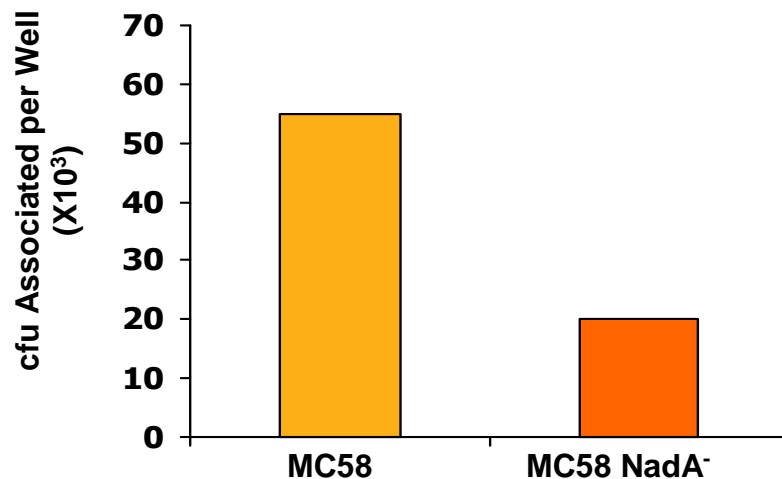


- NadA is well conserved across Men B strains
  - Present in all hypervirulent lineages except the ST-269 complex and Lineage 3

# NadA Function

---

- NadA (Neisseria adhesin A) is an important virulence factors that promotes bacterial adhesion to and invasion of human epithelial cells
  - *nadA* gene deletion results in lower association and invasion of strain MC58 into epithelial cells



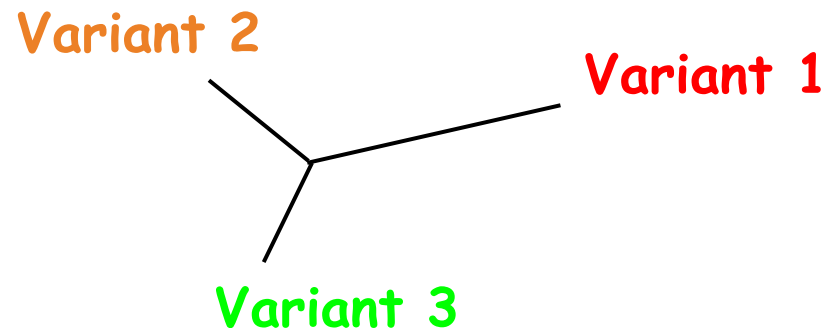
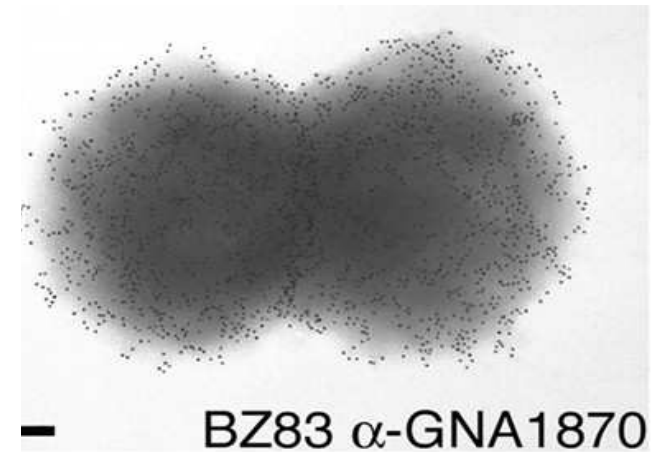
Association of the wild-type MC58 and the MC58 NadA<sup>-</sup> mutant strain to epithelial cells after 3 h

- **Antibodies against NadA are bactericidal but could also prevent meningococcal colonization**
- **NadA antibodies are present in convalescent sera**

# GNA 1870 (or rLP2087, fHBP)

---

- 28-kDa surface-exposed lipoprotein
- Majority of meningococcal strains express a fHBP
- Three distinct genetic and immunogenic variants (1, 2, and 3)
  - Amino acid identity - 91–100% within each variant 63–85% between variants





# GNA1870 binds fH

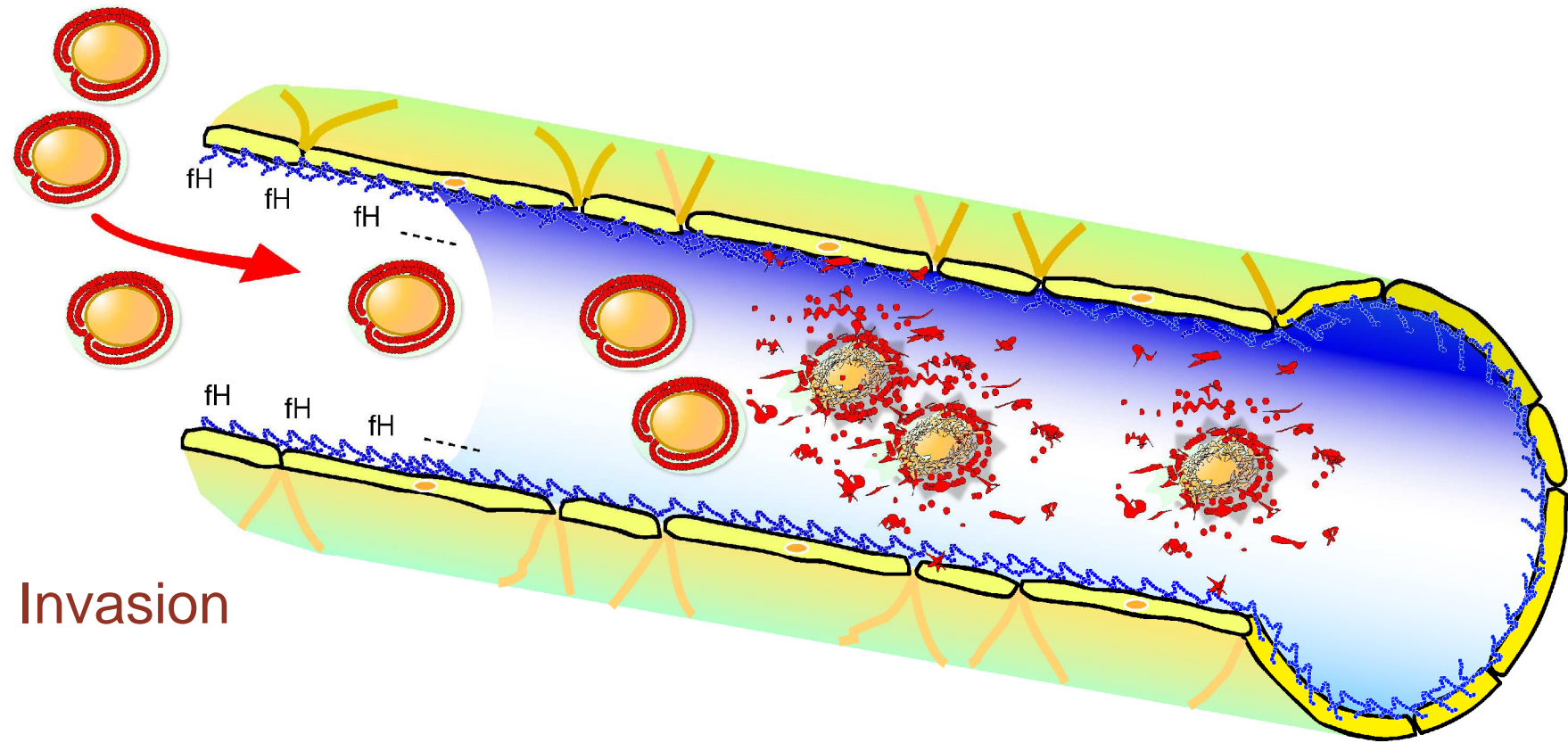
---

- GNA1870 binds factor H, the human complement regulatory protein, which down-regulates activation of the alternative complement pathway -> **fHBP**
- Binding is specific for human fH.
- Several pathogens have evolved to avoid complement-mediated killing by sequestering fH to their surface

Madico G et al., 2006

Schneider MC et al., 2006

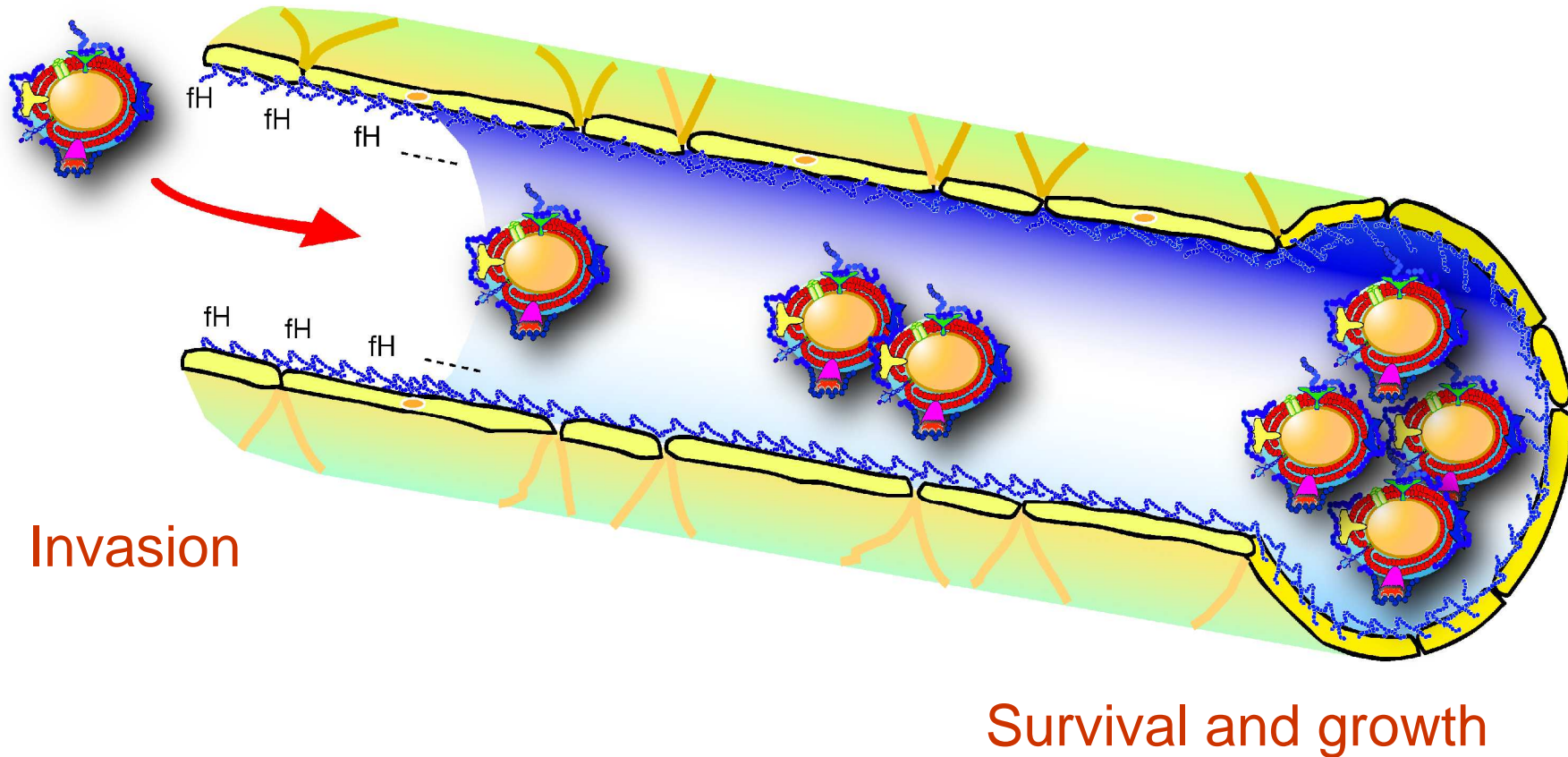
Bacteria are recognized as non self by the alternative pathway of complement, C3 binds and complement kills them



Invasion

Complement mediated killing

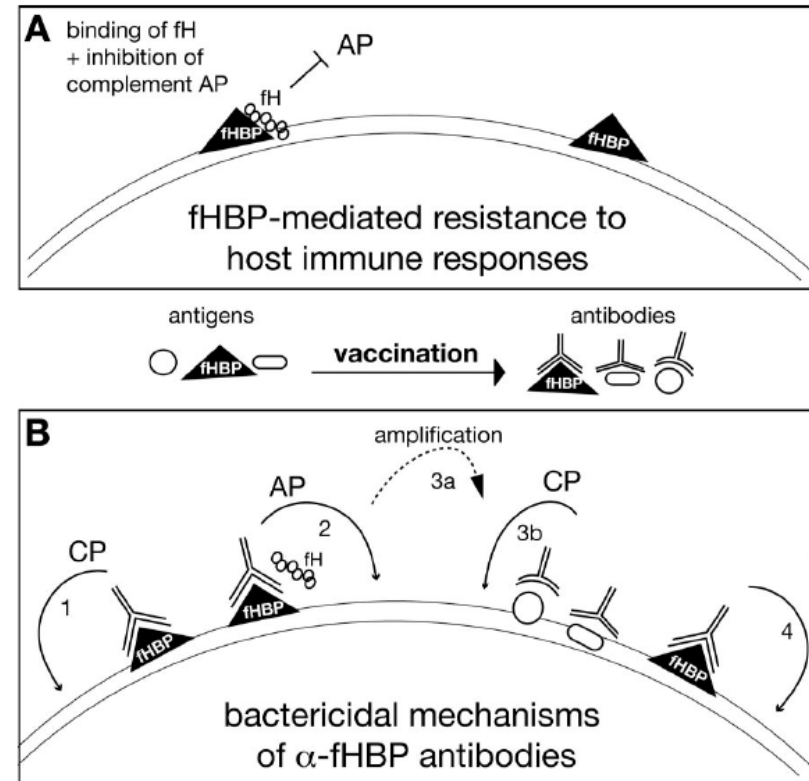
*Neisseria meningitidis* coated by factor H is not recognized as non self by C3, survives and multiplies in human blood



fHBP binds only human factor H, this explains the **species specificity** of meningococcus and the absence of an **animal model** for this bacterium

# fHBP, a unique meningococcal vaccine antigen

- Antibodies directed against fHBP have two modes of action
  - Serum bactericidal activity -> direct bacteriolysis via the complement classical pathway (CP)
  - Blocking the binding of fH and increasing the susceptibility to killing by the complement alternative pathway (AP)



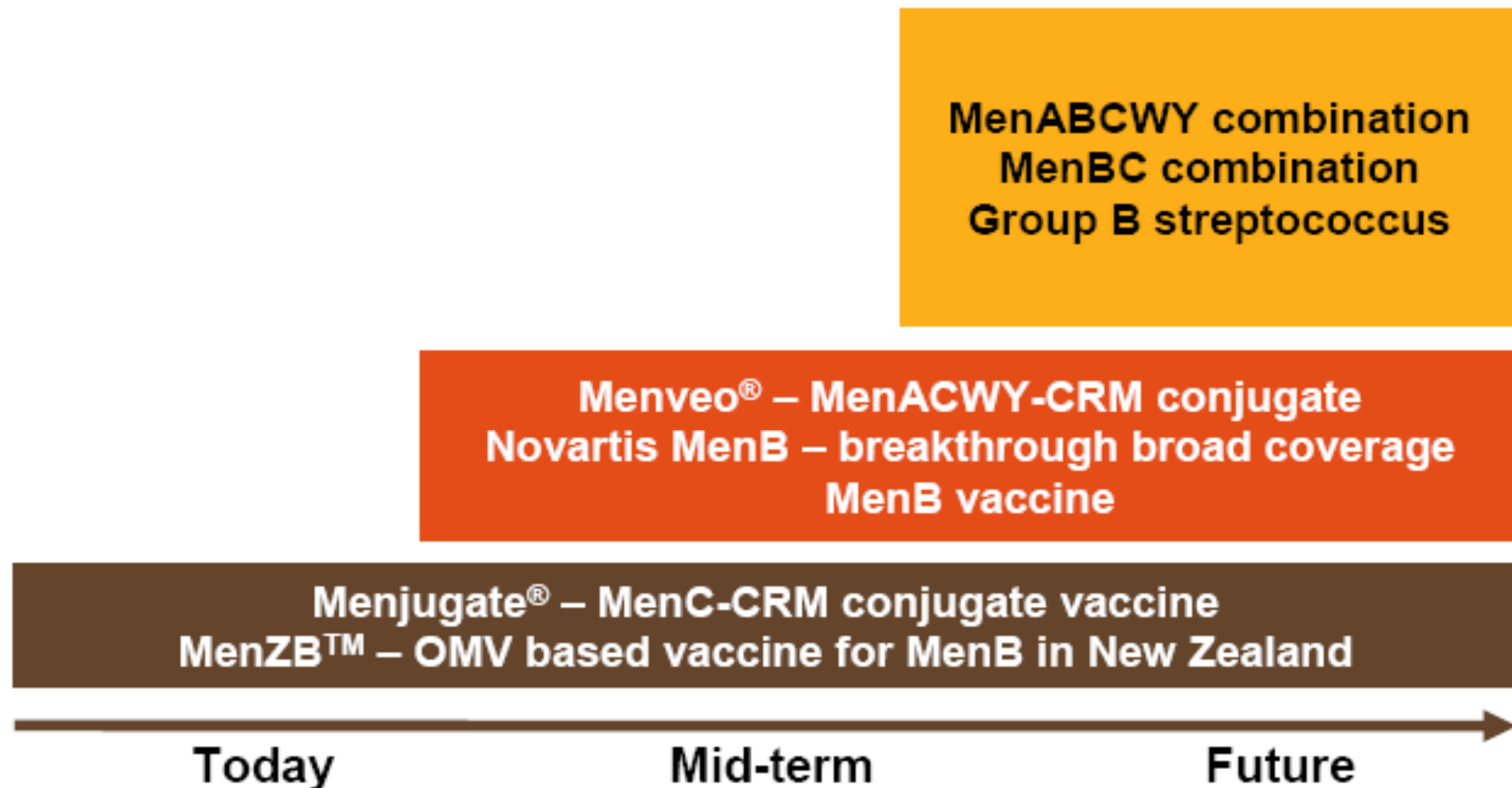
# Conclusioni

---

- Gli approcci convenzionali non hanno trovato soluzioni vs il meningococco B
- La “Reverse Vaccinology” facilita la selezione delle proteine più immunogeniche, con ampia protezione contro diversi ceppi del MenB
- Gli antigeni sono stati scelti sulla base della loro espressione, conservazione ed induzione di anticorpi battericidi
- I risultati di fase II nei bambini mostrano che il candidato vaccinale è immunogenico, con un buon profilo di tollerabilità

# Prevenzione della meningite batterica

---



# C3, the “fuel” of the complement cascade

- Three pathways of complement activations are known. Each uses its own unique mechanism for **target versus host** discrimination
- All pathways results in a covalent attachment of C3b to the target and each is capable of assembling pores in the bilipid layer

