proLékaře.cz | 16.5.2024

Sekvenační analýza antigenů zařazených v čtyřkomponentní vakcíně proti meningokoku B v českých izolátech *Neisseria meningitidis* v období 2007–2013

Křížová P., Musílek M., Vacková Z., Bečvářová Z., Kozáková J.

Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

SOUHRN

Cíl práce: Studium antigenů zařazených do nově registrované čtyřkomponentní vakcíny proti meningokoku B (MenB vakcína), vyrobené metodou reverzní vakcinologie a posouzení vhodnosti použití této vakcíny v České republice.
Materiál a metodiky: Na českých izolátech *Neisseria meningitidis* byly studovány čtyři antigeny: fHbp (factor H binding protein), NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisserial adhesin A), a protein zevní membrány buněčné PorA P1.4. Celkem bylo studováno 304 izolátů *N. meningitidis* z období 2007-2013: 262 izolátů z invazivního meningokokového onemocnění (203 *N. meningitidis* B, 59 *N. meningitidis* non-B) a 42 izolátů od zdravých nosičů.
Výsledky: Přítomnost genu peptidového antigenu fHbp byla zjištěna u všech sledovaných izolátů získaných z invazivního meningokokového onemocnění i u izolátů od zdravých nosičů. Byly zjištěny rozdíly v zastoupení variant fHbp mezi izoláty z invazivního meningokokového onemocnění a izoláty od zdravých nosičů. U izolátů z invazivního meningokokového onemocnění (B i non-B) převažovala varianta fHbp1, zatímco u izolátů od zdravých nosičů převažovala varianta fHbp2. Přítomnost genu *nhba* peptidového antigenu NHBA byla zjištěna u všech sledovaných izolátů z invazivního meningokokového onemocnění i u izolátů od zdravých nosičů. U izolátů séroskupiny B z invazivního meningokokového onemocnění bylo zastoupení jednotlivých variant NHBA peptidu odlišné oproti izolátům z invazivního meningokokového onemocnění non-B. Rovněž u izolátů od zdravých nosičů bylo zastoupení jednotlivých variant NHBA peptidu odlišné oproti izolátům z invazivního meningokokového onemocnění. Přítomnost genu *nadA* peptidového antigenu NadA byla zjištěna pouze u 26,6 % sledovaných izolátů získaných z invazivního meningokokového onemocnění B a u 40,7 % invazivního meningokokového onemocnění non-B. U izolátů od zdravých nosičů byla přítomnost genu nadA zjištěna pouze u 4,8 %. Protein PorA P1.4 obsažený v nové MenB vakcíně byl zjištěn pouze u dvou izolátů *N. meningitidis* B z invazivního meningokokového onemocnění z celkem 262 izolátů B i non-B, u nosičských izolátů nebyl zjištěn vůbec. Izoláty z invazivního meningokokového onemocnění (B i non-B) jsou v první řadě pokryté kombinací antigenů NHBA + fHbp1, na druhém místě je samotný antigen NHBA a na třetím místě kombinace antigenů NHBA + fHbp1 + NadA-1+2/3. Izoláty od zdravých nosičů vykazují odlišné pokrytí: na prvním místě je samotný antigen NHBA a na druhém místě kombinace antigenů NHBA + fHbp1.
Závěry: Antigeny zařazené do čtyřkomponentní MenB vakcíny byly sekvenací zjištěny u vysokého procenta českých izolátů *N. meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění i od zdravých nosičů. Tato čtyřkomponentní MenB vakcína registrovaná v Evropě v lednu 2013 je vhodná pro použití v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA

MenB vakcína – GNA (Genome-derived Neisserial Antigens) – fHbp (factor H binding protein) – NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen) – NadA (Neisserial adhesin A) – protein zevní membrány buněčné PorA P1.4

proLékaře.cz | 16.5.2024

ABSTRACT

Křížová P., Musílek M., Vacková Z., Bečvářová Z., Kozáková J.: Sequencing analysis of the antigens included in the four-component vaccine against serogroup B meningococcus in Czech isolates of *Neisseria meningitidis* from 2007–2013

Objective: Study of the antigens included in the newly registered four-component vaccine against meningococcus B (MenB vaccine) produced by the reverse vaccinology method and assessment of the potential of the vaccine for use in the Czech Republic.

Material and Methods: Czech isolates of *Neisseria meningitidis* were screened for four antigens: fHbp (factor H binding protein), NHBA (Neisseria heparin binding antigen), NadA (neisserial adhesin A), and PorA P1.4 outer membrane protein. A total of 304 *N. meningitidis* isolates from 2007-2013 were included in the study: 262 isolates from invasive meningococcal disease (IMD) (203 serogroup B isolates and 59 non-B isolates) and 42 isolates from healthy carriers.

Results: The gene encoding the fHbp peptide was detected in all study isolates from both IMD cases and healthy carriers. The two types of isolates differed in the distribution of fHbp variants. The fHbp1 variant prevailed in the IMD isolates (both B and non-B) while the fHbp2 variant was expressed more often in the carrier isolates. The presence of the *nhba* gene encoding the NHBA peptide was revealed in all study isolates from both IMD cases and healthy carriers. The serogroup B isolates from IMD cases differed from the non-B isolates from IMD cases and from the carrier isolates in the distribution of NHBA variants. The presence of the *nadA* gene encoding the NadA peptide was only found in 26.6% of serogroup B isolates from IMD cases in comparison to 40.7% of non-B isolates from IMD cases. As few as 4.8% of isolates from healthy carriers harboured the *nadA* gene. The PorA P1.4 protein included in the new MenB vaccine was only detected in two serogroup B isolates from IMD cases (of the total of 262 serogroup B and non-B isolates from IMD cases) and in none of the isolates from healthy carriers. Isolates from both B and non-B IMD cases were positive most often for the combination of the antigens NHBA + fHbp1, followed by the NHBA antigen alone and then by the combination NHBA + fHbp1 + NadA-1+2/3. Isolates from healthy carriers showed a different antigen distribution pattern: the NHBA antigen alone was the most widespread, followed by the combination NHBA + fHbp1.

Conclusions: The antigens included in the four-component MenB vaccine were revealed by sequencing in a large proportion of the Czech isolates of *N. meningitidis* from both IMD cases and healthy carriers. This four-component vaccine registered in Europe since January 2013 has proven suitable for use in the Czech Republic.

KEYWORDS

MenB vaccine – GNA (genome-derived neisserial antigens) – fHbp (factor H binding protein) – NHBA (Neisseria heparin binding antigen) – NadA (neisserial adhesin A) – PorA P1.4 outer membrane protein

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 63, 2014, č. 1, s. 61–68

ÚVOD

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) představuje i v současné době medicínského pokroku závažný problém vzhledem k vysoké smrtnosti (průměrná smrtnost 10 % i v rozvinutých zemích, u hypervirulentních komplexů může dosáhnout i více než 25 %) a nebezpečí vzniku trvalých následků (nekrózy končetin, psychické či motorické poruchy, slepota, hluchota). Ideální prevencí vzniku IMO je vakcinace a v řadě zemí byla meningokoková konjugovaná vakcína zařazena do národního imunizačního programu. Meningokoková konjugovaná vakcína byla vyvinuta navázáním (konjugováním) skupinově specifického kapsulárního polysacharidu *Neisseria meningitidis* na proteinový nosič jako monovakcína proti séroskupině C nebo tetravakcína proti séroskupinám A, C, Y, W135. Tato technologie však selhala při pokusech o výrobu vakcíny proti séroskupině B, vzhledem k heterogenitě a nízké imonogenicitě tohoto polysacharidu.

Od osmdesátých let 20. století začala být používána technologie výroby vakcíny proti meningokoku séroskupiny B (MenB vakcína) z nekapsulárních antigenů zevní proteinové membrány (OMP, Outer Membrane Protein), porinů. Touto metodou byly vyrobeny „porin-based“ MenB vakcíny. Nevýhodou těchto vakcín však je, že působí pouze proti meningokoku, z jehož nekapsulárních antigenů byly vyrobeny a nemají univerzální účinnost proti všem meningokokům séroskupiny B. Pro ČR se ukázaly tyto vakcíny jako nevhodné.

Teprve sekvenace celého genomu *N. meningitidis* [1, 2] otevřela cestu převratné technologii výroby nové vakcíny univerzálně účinné: metodě reverzní vakcinologie [3, 4, 5]. Zpočátku bylo definováno cca 350 antigenů, které byly exprimovány v *Escherichia coli* a po purifikaci byla na myších testována jejich imunogenicita. Výsledky těchto studií vyústily ve výběr několika kandidátních antigenů, které jsou označované Genome-derived Nesserial Antigen (GNA) a byly plánované v růz-

proLékaře.cz | 16.5.2024

ných kombinacích k zařazení do této nové, geneticky připravené vakcíny. Dostupné literární údaje naznačují, že některé GNA jsou přítomny v izolátech *N. meningitidis* z různých zemí ve vysokém procentu, zatímco jiné se vyskytují pouze u malé části izolátů působících IMO [6, 7, 8, 9]. Studium přítomnosti GNA umožňuje predikci účinnosti nových meningokokových vakcín a jeho realizace v jednotlivých zemích byla doporučena na zasedání EMGM (European Monitoring Group on Meningococci) v roce 2009. Světová literatura rovněž ukazuje, že potenciál nové geneticky vyrobené meningokokové vakcíny přesahuje séroskupinu B-GNA byly zjištěny i v jiných séroskupinách [6, 7, 10] a že vzhledem k zjištěné přítomnosti GNA i u nosičských meningokoků [11] lze očekávat i postvakcinační redukci nosičství *N. meningitidis* a tím snížení nemocnosti i v neočkovaných věkových skupinách (popisováno jako „herd“ efekt u konjugovaných vakcín).

Vakcíny vyrobené metodou reverzní vakcinologie se jeví nadějné pro použití v České republice k prevenci IMO způsobeného séroskupinou B. Předtím je však nezbytné provést analýzu pokrytí *N. meningitidis* B působících IMO v České republice těmito novými vakcínami. Přítomnost genů kandidátních antigenů navržených k zařazení do nových geneticky vyrobených meningokokových vakcín nebyla v České republice dosud zmapována.

V mezinárodní studii byl studován pouze fHBP na souboru vybraných *N. meningitidis* B izolovaných od pacientů v letech 2000–2006 [12], přítomnost ostatních GNA však u českých meningokoků nebyla dosud popsána ani u *N. meningitidis* B izolovaných z IMO, ani u jiných séroskupin z IMO, ani u nosičských izolátů.

V prezentovaném projektu byly české izoláty *N. meningitidis* studovány sekvenací s cílem sledování genů čtyř antigenů zařazených do nové MenB vakcíny a stanovení, zda tato nová vakcína je vhodná k použití v České republice.

METODIKY A MATERIÁL

Metodiky

Nová MenB vakcína registrovaná v lednu 2013 pro použití v Evropě obsahuje čtyři proteinové antigeny (tři GNA a jeden PorA):

- fHbp (factor H binding protein) = LP2086 = GNA1870
- NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen) = GNA2132 (NEIS2109)
- NadA (Neisserial adhesin A) = GNA1994 (NEIS1969)
- protein zevní membrány buněčné (OMP) PorA P1.4

Stuktury GNA1030 a GNA2091, původně navržené reverzní vakcinologií rovněž mezi kandidátní složky pokusných vakcín, nebyly během závěrečné formulace do nově registrované MenB vakcíny zařazeny. Naopak, byl přidán protein zevní membrány buněčné (OMP) z úspěšné novozélandské vakcíny PorA P1.4, s cílem zvýšení imunogenicity.

Metody studia GNA byly zavedeny podle údajů dostupných v literatuře a podle postupů prezentovaných na webových stránkách (http://pubmlst.org/neisseria/). Vybrané izoláty byly charakterizovány sekvenčními metodami. Geny GNA byly amplifikovány s použitím publikovaných primerů [9]. PCR produkty byly po purifikaci sekvenovány na automatickém sekvenátoru ABI PRISM 3130xL. Sekvenační data byla určena pomocí LASERGENE software. Hodnocení sekvenačních dat bylo prováděno multifaktoriální analýzou v prostředí Statistica, BURST, SplitTree. Sekvenace PorA byla prováděna již zavedenou metodou uvedenou na webových stránkách (http://neisseria.org/nm/typing/ a http://pubmlst.org/neisseria/).

Izoláty *Neisseria meningitidis*

Celkem bylo studováno 304 izolátů *N. meningitidis* z období 2007–2013: 262 izolátů z IMO (203 *N. meningitidis* B, 59 *N. meningitidis* non-B) a 42 izolátů od zdravých nosičů, zasílaných do Národní referenční laboratoře pro meningokokové nákazy z mikrobiologických laboratoří celé České republiky k ověření a k další charakterizaci.

VÝSLEDKY

Studium genů GNA na souboru izolátů *N. meningitidis* z období 2007–2013

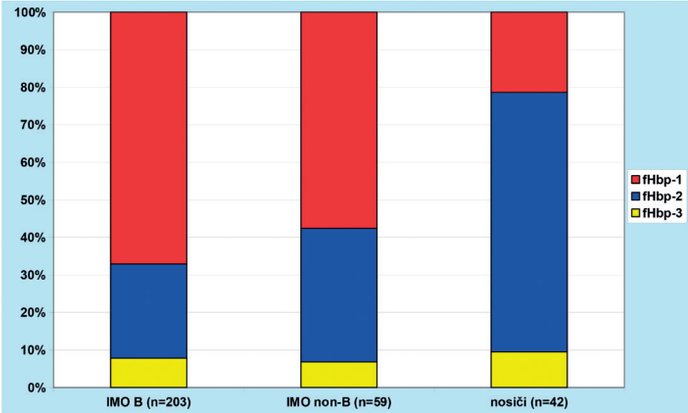
1. fHbp (factor H binding protein) = LP2086 = GNA1870

Přítomnost genu peptidového antigenu fHbp byla zjištěna u všech sledovaných izolátů získaných z IMO i u izolátů od zdravých nosičů. Byly zjištěny rozdíly v zastoupení variant fHbp mezi izoláty z IMO a izoláty od zdravých nosičů. U izolátů z IMO (B i non-B) převažovala varianta fHbp1, zatímco u izolátů od zdravých nosičů převažovala varianta fHbp2 – graf 1.

2. NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen) = GNA2132 (NEIS2109)

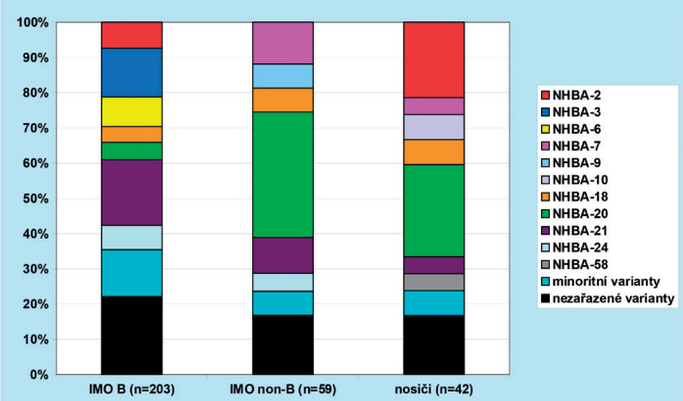
Přítomnost genu *nhba* peptidového antigenu NHBA byla zjištěna u všech sledovaných izolátů z IMO i u izolátů od zdravých nosičů. Ve zkoumaném souboru invazivních izolátů B a non-B bylo zjištěno celkem 21 sekvenačních variant NHBA peptidu do současnosti popsaných a varianty dosud nezařazené – strukturní údaje jsou zaslány kurátorům mezinárodní nomenklatury imunogenních složek

proLékaře.cz | 16.5.2024



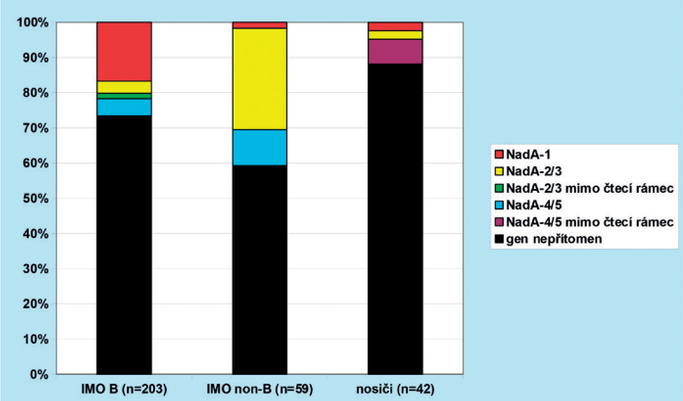
Graf 1. fHbp izolátů *N. meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění a od zdravých nosičů, Česká republika, 2007–2013 (n = 304)

Fig 1. fHbp in *N. meningitidis* isolates from invasive meningococcal disease (IMD) cases and healthy carriers, Czech Republic, 2007–2013 (n = 304)



Graf 2. NHBA izolátů *N. meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění a od zdravých nosičů, Česká republika, 2007–2013 (n = 304)

Fig 2. NHBA in *N. meningitidis* isolates from IMD cases and healthy carriers, Czech Republic, 2007–2013 (n = 304)



Graf 3. NadA izolátů *N. meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění a od zdravých nosičů, Česká republika, 2007–2013 (n = 304)

Fig 3. NadA in *N. meningitidis* isolates from IMD cases and healthy carriers, Czech Republic, 2007–2013 (n = 304)

vakcín pro zařazení do příslušného schématu. Zjištěné varianty NHBA peptidu vykazovaly souvislost s klonálním komplexem izolátu. U izolátů séroskupiny B z IMO bylo zastoupení jednotlivých variant NHBA peptidu odlišné oproti izolátům z IMO non-B. Rovněž u izolátů od zdravých nosičů bylo zastoupení jednotlivých variant NHBA peptidu odlišné oproti izolátům z IMO. U invazivních izolátů B byly nejčetnější peptidové varianty NHBA-21 a NHBA-3; u invazivních izolátů non-B varianty NHBA-20 a NHBA-7; u izolátů od zdravých nosičů varianty NHBA-20 a NHBA-2 – graf 2.

3. NadA (Neisserial adhesin A) = GNA1994 (NEIS1969)

Přítomnost genu *nad*A peptidového antigenu NadA byla zjištěna u pouze 26,6 % sledovaných izolátů získaných z IMO B a u 40,7 % IMO non-B – graf 3. Peptidová varianta NadA-1, respektive i plošná přítomnost genu nadA jako takového, byla specificky nalézána u kmenů komplexu cc32, přítomnost varianty NadA-2/3 převažovala u kmenů komplexu cc11 a varianty NadA-4/5 u kmenů komplexu cc213. U genu varianty NadA-2/3 ojediněle se vyskytujících kmenů komplexu cc1157 byl zjištěn posun čtecího rámce znemožňující syntézu peptidu. U izolátů od zdravých nosičů byla přítomnost genu *nad*A zjištěna pouze u 4,8 %.

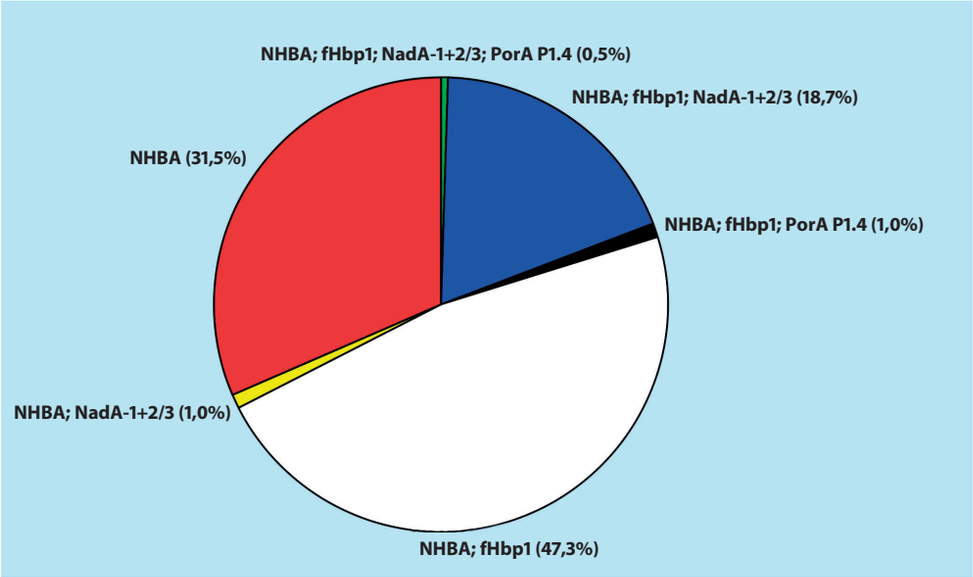
4. protein PorA P1.4

PorA charakteristika vykazovala vysokou variabilitu, vyšší však byla u séroskupiny B:

- *N. meningitidis* B z IMO (203 izolátů) – 53 různých variant VR1 a VR2 regionů, z nichž varianty zjištěné nejčastěji (10krát a více) byly následující: P1.7,16; P1.19,15; P1.22,14; P1.5-1,10-4; P1.18-1,3; P1.22-1,14.
- *N. meningitidis* non-B z IMO (59 izolátů) – 20 různých variant VR1 a VR2 regionů, z nichž varianty zjištěné nejčastěji (10krát) byly P1.5,2 a P1.5-2,10-1.
- *N. meningitidis* od zdravých nosičů (42 izolátů) – 22 různých variant VR1 a VR2 regionů, z nichž varianty zjištěné nejčastěji (7krát) byly P1.19,15 a P1.18-1,3.

Protein PorA P1.4 obsažený v nové MenB vakcíně byl zjištěn pouze u dvou izolátů *N. meningitidis* B z IMO z celkem 262 izolátů B i non-B, u nosičských izolátů nebyl zjištěn vůbec.

proLékaře.cz | 16.5.2024



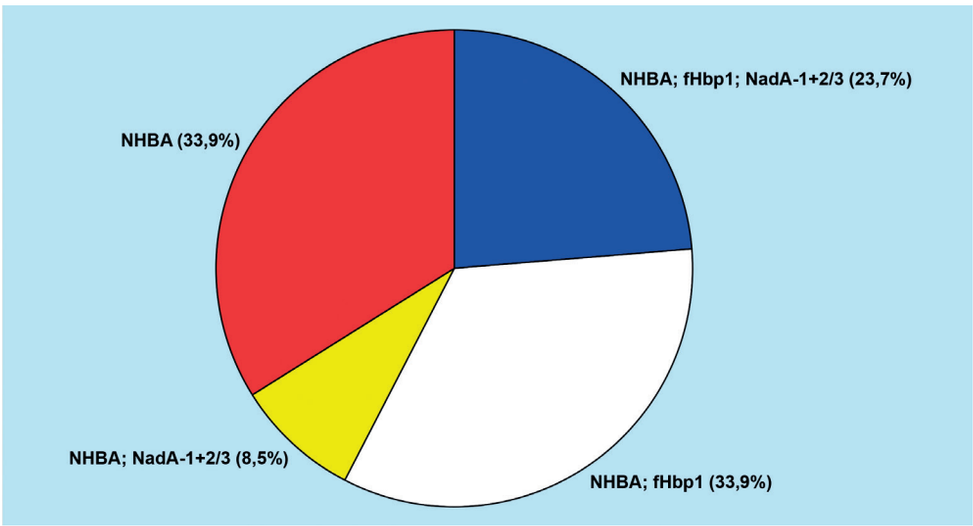
Graf 4. Pokrytí čtyřsložkovou MenB vakcínou zjištěné sekvenací genů – kombinace antigenů *N. meningitidis* B izoláty z invazivního meningokokového onemocnění Česká republika, 2007–2013 (n = 203)

Fig 4. Coverage of the four-component MenB vaccine determined by gene sequencing – antigen combinations in serogroup B isolates of *N. meningitidis* from IMD cases, Czech Republic, 2007–2013 (n = 203)

Očekávané pokrytí českých izolátů *N. meningitidis* novou MenB vakcínou

Imunogenními složkami nově registrované čtyřsložkové MenB vakcíny jsou:

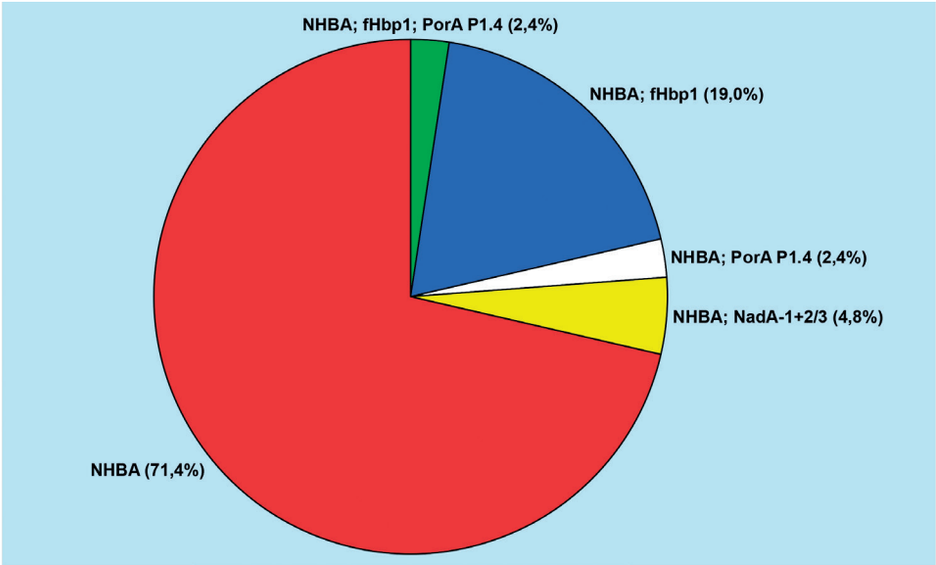
1. fHbp peptid subvarianty 1.1 (součást varianty fHbp1).
2. NHBA peptid varianty 2 – podle publikovaných studií peptid navozuje imunitní odpověď plošně vůči kmenům exprimujícím i heterologní varianty NHBA.
3. NadA peptid varianty 3 – podle publikovaných studií peptid navozuje imunitní odpověď plošně vůči kmenům exprimujícím peptidové varianty NadA-1 a NadA-2/3, nikoli vůči kmenům exprimujícím peptidové varianty NadA-4/5.



Graf 5. Pokrytí čtyřsložkovou MenB vakcínou zjištěné sekvenací genů – kombinace antigenů *N. meningitidis* non-B izoláty z invazivního meningokokového onemocnění Česká republika, 2007–2013 (n = 59)

Fig 5. Coverage of the four-component MenB vaccine determined by gene sequencing – antigen combinations in non-B isolates of *N. meningitidis* from IMD cases, Czech Republic, 2007–2013 (n = 59)

proLékaře.cz | 16.5.2024



Graf 6. Pokrytí čtyřsložkovou MenB vakcínou zjištěné sekvenací genů – kombinace antigenů *N. meningitidis* izoláty od zdravých nosičů Česká republika, 2007–2013 (n = 42)

Fig 6. Coverage of the four-component MenB vaccine determined by gene sequencing – antigen combinations in *N. meningitidis* isolates from healthy carriers, Czech Republic, 2007–2013 (n = 42)

4. Protein vnější bakteriální membrány PorA P1.4 – podle publikovaných studií protein navozuje imunitní reakci vůči kmenům exprimujícím pouze P1.4 variantu PorA.

Při zjištěné 100% přítomnosti genu *NHBA* u zkoumaných invazivních (B i non-B) a nosičských kmenů by meningokoková populace cirkulující v České republice v současném období měla být hypoteticky zcela pokryta vakcínou obsahující NHBA antigen (v případě přiměřené exprese genu a prezentace antigenu na buněčném povrchu). K pokrytí NHBA složkou se přidává pokrytí dalšími imunogenními složkami MenB vakcíny (fHbp, NadA, PorA), jež není již plošné. Významné je pokrytí fHbp složkou. Pokrytí NadA složkou je vzhledem k časté nepřítomnosti *nad*A genu nižší. Pokrytí PorA P1.4 složkou je v případě meningokokových klonů přítomných v České republice zanedbatelné. Příspěvek jednotlivých složek k hypotetickému pokrytí, odvozenému od zjištěných strukturních variant příslušných genů, ukazují grafy 4–6. Izoláty z IMO (B i non-B) jsou v první řadě pokryté kombinací antigenů NHBA + fHbp1, na druhém místě je samotný antigen NHBA a na třetím místě kombinace antigenů NHBA + fHbp1 + NadA-1+2/3. Izoláty od zdravých nosičů vykazují odlišné pokrytí: na prvním místě je samotný antigen NHBA a na druhém místě kombinace antigenů NHBA + fHbp1.

DISKUSE

Sekvenačně zjišťovaná přítomnost genů zařazených do čtyřkomponentní MenB vakcíny ukázala vysoké pokrytí touto vakcínou v řadě zemí, např. UK [13, 14, 15]. Snížená přítomnost genu *nad*A peptidového antigenu NadA v české meningokokové populaci odpovídá zjištěním z jiných zeměpisných oblastí.

Pokrytí MenB vakcínou sekvenačně zjišťované přítomnosti genů antigenů obsažených ve vakcíně je pouze hypotetické – zjištěné geny nemusí být funkční. Proto byla vyvinuta k testování pokrytí izolátů *N. meningitidis* novou čtyřkomponentní MenB vakcínou metoda MATS (Meningococcal Antigen Typing System) pracující na bázi testu ELISA [16], která je uznána jako ukazatel antimeningokokové ochrany zjišťované baktericidním testem. Metodou MATS bylo testováno pokrytí epidemiologicky aktuálních izolátů *N. meningitidis* B z IMO ve vybraných evropských zemích [17]. MATS predikuje pro Evropu pokrytí 78% (95% CI 63-90), s rozmezím 73–67 % v jednotlivých zemích. České izoláty *N. meningitidis* B (108 izolátů z invazivního onemocnění z období 2007–2010) byly do tohoto projektu zařazeny a bylo zjištěno pokrytí 74%. Nejvíce českých invazivních izolátů *N. meningitidis* B pokrývá samotný antigen fHbp (30 %) a kombinace dvou antigenů fHbp + NHBA (33 %). PorA antigen je v českých izolátech *N. meningitidis* B zjišťován minimálně (v uvedené studii zjištěn pouze v kombinaci

proLékaře.cz | 16.5.2024

s fHbp + NHBA jen u 1% izolátů). Metodou MATS bylo zjištěno pokrytí vůči antigenům čtyřsložkové MenB vakcíny nižší než hypotetické 100%. Toto je dáno nikoli nepřítomností genu (kupříkladu gen pro NHBA byl zjištěn u každého studovaného českého izolátu *N. meningitidis*), ale patrně kvantitativně odlišnou mírou exprese daných genů, či jejich dostupnosti na buněčném povrchu pro testovací protilátku. Navíc, v recentní publikaci [18] je též konstatováno, že MATS patrně podhodnocuje pokrytí MenB vakcínou, protože do skutečné účinnosti v hostitelském organismu se zapojují nejenom protilátkové, ale též buněčné složky imunity, což MATS netestuje.

Výsledky řešení projektu ukazují, že nová MenB vakcína, vyvinutá metodou reverzní vakcinologie, registrovaná v lednu 2013 pro použití v Evropě, je vhodná k použití v České republice k prevenci IMO způsobeného séroskupinou B, vzhledem k prokázané přítomnosti genů této vakcíny v izolátech z IMO způsobeného séroskupinou B. Přítomnost genů nově registrované MenB vakcíny prokázaná sekvenací u populace *N. meningitidis* non-B, působících IMO v České republice ukazuje možnost snížení nemocnosti způsobené i non-B séroskupinami. Přítomnost genů nově registrované MenB vakcíny prokázaná sekvenací u populace *N. meningitidis* od zdravých nosičů ukazuje možnost navození imunity i u neočkované populace (jev popisovaný jako kolektivní „herd“ imunita).

Posouzení, že nová MenB vakcína vyrobená metodou reverzní vakcinologie je vhodná k aplikaci v České republice, předložila NRL pro meningokokové nákazy na jednání Národní imunizační komise (NIKO) a jednání výboru České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS). V současné době je připravována aktualizace doporučení pro očkování proti IMO, které po schválení bude zveřejněno na webových stránkách NIKO a ČVS.

Je žádoucí, aby MenB vakcína byla aplikována zejména dětem pod jeden rok věku co nejčasněji, vzhledem k nejvyšší nemocnosti IMO působeného séroskupinou B v prvním půlroce života. U kojenců ve věku 2–5 měsíců je nutno aplikovat tři dávky MenB vakcíny s odstupem nejméně 1 měsíc, s přeočkováním jednou dávkou vakcíny mezi 12.–23. měsícem věku. Vzhledem k nabitému očkovacímu kalendáři malých dětí je možné podávat MenB vakcínu současně s hexavakcínou či konjugovanou pneumokokovou vakcínou a ke snížení frekvence febrilních reakcí profylakticky aplikovat paracetamol [19].

Vývoj vakcíny proti meningokokům však není ukončen. Kromě čtyřsložkové MenB vakcíny (BEXSERO), která byla v lednu 2013 registrovaná pro Evropu, je ve vývoji MenB vakcína na bázi dvou variant fHbp [20, 21], či potencionálně univerzálně účinná vakcína na bázi proteinu zevní membrány buněčné ZnuD [22]. Je nezbytné sledovat vývoj těchto nových vakcín a studovat pokrytí české populace meningokoků těmito vakcínami. NRL má tímto možnost na základě přesných dat surveillance průběžně aktualizovat doporučení k očkování proti IMO [23, 24].

ZÁVĚRY

Antigeny zařazené do čtyřkomponentní MenB vakcíny byly sekvenací zjištěny u vysokého procenta českých izolátů *N. meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění i od zdravých nosičů. Tato čtyřkomponentní MenB vakcína registrovaná v Evropě v lednu 2013 je vhodná pro použití v České republice.

Poděkování: Sekvenční charakterizace izolátů *N. meningitidis* byla podpořena projektem IGA MZ reg. č. NT/11424-4/2010. Poděkování všem, kdo se podíleli na realizaci surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice.

Literatura

1. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, et al. Complete geonome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000;287(5459):1767–1768.
2. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 2000;287(5459):1816–1820.
3. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine* 2001;19(17–19):2688–2691.
4. Capecchi B, Serruto D, Adu-Bobie J, et al. The geonome revolution in vaccine research. *Curr Issues Mol Biol* 2004;6(1):17–27.
5. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *PNAS* 2006;103(29): 10834–10839.
6. Jacobsson S, Thulin S, Molling P, et al. Sequence constancies and variations in genes encoding three new meningococcal vaccine candidate antigens. *Vaccine* 2006;24:2161–2168.
7. Jacobsson S, Thulin Hedberg S, Molling P, et al. Prevalence and sequence variations of the genes encoding the five antigens included in the novel 5CVMB vaccine covering group B meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27:1579–1584.
8. Beernink PT, Welsch JA, Harrison LH, et al. Prevalence of factor H-binding protein variants and NadA among meningococcal group B isolates from the United States: implications for the development of a multicomponent group B vaccine. *J Infect Dis* 2007;195(10):1472–1479.
9. Bambini S, Muzzi A, Olcen P, et al. Distribution and genetic variability of three vaccine components in a panel of strains representative of the diversity of serogroup B meningococcus. *Vaccine* 2009;27:2794–2803.
10. Beernink PT, Caugant DA, Welsch JA, et al. Meningococcal

proLékaře.cz | 16.5.2024

factor H-binding protein variants expressed by epidemic capsular group A, W-135, and X strains from Africa. *JID* 2009;199: 1360–1368.
11. Comanducchi M, Bambini S, Caugant DA, et al. NadA diversity and carriage in *Neisseria meningitidis. Infect Immun* 2004;72(7):4217–4223.
12. Murphy E, Andrew L, Lee K-L, et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis. JID* 2009;200:379–389.
13. Lucidarme J, Comanducci M, Findlow J, et al. Characterization of fHbp, nhba (gna2132), nadA, porA, and sequence type in group B meningococcal case isolates collected in England and Wales during January 2008 and potential coverage of an investigational group B meningococcal vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(6):919–929.
14. Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW, et al. Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine* 2014;/dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.063;32:124–130.
15. Cohn A, Comanducci M, Wang X et al. Prevalence and genetic diversity of candidate vaccine antigens among invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the United States. *Vaccine,* 2011; doi:10.1016/j.vaccine.2011.04.092;29:4739–4744.
16. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluace the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA,* 2010;107(45):19490–19495.
17. Vogel U, Taha MK, Vazquez 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):416–425.
18. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M et al. Bactericidal antipody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013;31(43):4968–4974.
19. Esposito S, Prymula R, 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;381:825–835.
20. Andrew L, Kwok-Leung L, Murphy E, et al. Sequence Diversity of the Factor H Binding Protein Vaccine Candidate in Epidemiologically Relevant Strains of Serogroup B *Neisseria Meningitidis. The Journal of Infectious Diseases* 2009; 200:379–389.
21. Harris SL, Murphy E, Zhu D, et al. Preclinical evidence for the potential of a bivalent fHBP vaccine to prevent *Neisseria Meningitidis* serogroup C disease. *Human Vaccines* 2011;7Suppl:68–74.
22. Hubert K, Devos N, Mordhorst I, et al. ZnuD a Potential Candidate for a Simple and Universal *Neisseria meningitidis* Vaccine. *Infection and Immunity* 2013;81(6):1915–1927.
23. Křížová P, Vacková Z, Musílek M, Kozáková J. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice – analýza epidemiologické situace a doporučení k vakcinační strategii. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie* 2013, 62(4), 138–147.
24. Křížová P. Invazivní meningokokové onemocnění – aktuální epidemiologická situace a možnosti očkování proti meningokokům. *Vakcinologie,* 2014, 8(1), 6–10.

Do redakce došlo 9. 2. 2014.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48
110 00 Praha 10
e-mail: pavla.krizova@szu.cz